

DIE PUFFERKAPAZITÄT KOLLOIDALER UND KRISTALLOIDER
INFUSIONSLÖSUNGEN

von

INGRID ALBERTS

1967



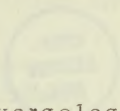
Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Anaesthesiologie
der Universitätskliniken Mainz
Direktor: Professor Dr. R. Frey

DIE PUFFERKAPAZITÄT KOLLOIDALER UND KRISTALLOIDER
INFUSIONSLSÖSUNGEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz



vorgelegt von

INGRID ALBERTS

aus Berlin

MAINZ 1967

Dekan: Professor Dr. L. Diethelm

Referent: Professor Dr. R. Frey

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Juli 1967



Gesamtherstellung: Ditters Bürodienst Mainz, Steingasse 19, Tel. 24293

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	1
B. Methodik	6
I. Versuchsmethodik	6
1. Vorversuch: Bestimmung der Titrationsacidität der Infusionslösungen	6
2. Hauptversuch: Blut-pH-Veränderungen bei Zugabe von Infusionslösungen	6
3. Ergänzungsversuche: Veränderung des pH-Wertes der Lösung nach Zugabe von Frischblut ..	8
II. Statistische Methodik - Berechnungsgrundlage für:	
1. arithmetisches Mittel	9
2. Standardabweichung	9
3. Variationsquotient	10
4. Signifikanzquotient	10
5. Wahrscheinlichkeit	10
C. Ergebnisse	10
I. Ergebnisse aus experimentellen Arbeiten	10
1. aus den Vorversuchen	11
2. aus den Hauptversuchen	12
3. aus den Ergänzungsversuchen	41
II. Zusammenfassende Darstellung der experimentellen Ergebnisse	43
III. Ergebnisse eigener klinischer Beobachtungen	51
D. Diskussion	56
E. Zusammenfassung	61
F. Literaturverzeichnis	64

A. EINLEITUNG

Obwohl LE DRAN, LATTA, BARADUC schon Mitte des 18. Jahrhunderts eine Infusionstherapie mit kristalloiden Lösungen vorschlugen, fanden diese Empfehlungen keine Beachtung, da die Annahme vorherrschte, daß Blutverluste nur durch die Zufuhr von Blut auszugleichen wären.

Erst 1883 stellten E. v. BERGMANN und v. OTT fest, daß der Verblutungstod bei Verletzten zu einer Zeit eintritt, wo der Körper noch über einen zum Leben ausreichenden Vorrat an Erythrocyten verfügt. V. BERGMANN führte in einem Vortrag vor der Militärärztlichen Bildungsanstalt in Berlin wörtlich aus: "Die Gefahr von Blutverlusten bis zu $\frac{2}{3}$ der Gesamtblutmenge liegt in dem dadurch bedingten Mißverhältnis zwischen Gefäßkapazität und Gefäßinhalt. Dieser begegnet ein zugeführtes Flüssigkeitsvolumen, gleichgültig, ob diese Flüssigkeit Blutkörperchen enthält oder nicht". Damit war das Indikationsgebiet der Infusionstherapie endgültig erschlossen. 1886 wurde von LANDERER erstmals ein Kreislaufschock erfolgreich mit physiologischer Kochsalzlösung behandelt. Lange Zeit blieb diese Lösung das einzige Infusionsmittel. Abgesehen von der quantitativ unzureichenden Zusammensetzung - das normale Verhältnis von Natrium zu Chlor beträgt im Extrazellularraum nicht 1 : 1 sondern 1 : 0,7 mval - ergibt sich aus der STARLING'schen Lehre, daß eine Volumenersatzlösung einmal dem Ionengehalt des Plasmas, zum anderen dem onkotischen Druck der Bluteiweiße entsprechen muß, um eine genügende Verweildauer und einen ungestörten Ablauf der Austauschvorgänge zwischen Blutbahn und Gewebe zu gewährleisten.

Es ist also heute eine absolut anerkannte Tatsache, daß beim Blutverlust durch eine adaequate Substitution eine Normalisierung der zirkulierenden Blutmenge herbeigeführt werden muß. Diese allgemein anerkannte Forderung läßt sich aus zahlreichen Gründen (Mangel an Blut und Blutbestandteilen, Notwendigkeit einer Kreuzprobe, Gefahr der Übertragung von Infektionen und Nebenreaktionen) nicht in jedem Falle mit Blut und Blutbestandteilen wie Plasma und Albuminen durchführen. Aus diesem Grunde bemühte sich die Forschung, Plasmaexpander herzustellen, die eine dem Blut und den Blutbestandteilen vergleichbare haemodynamische Wirkung aufwiesen, ohne körpereigene Regulationen zu stören bzw. Nebenreaktionen hervorzurufen. Zunächst hatte BAYLISS, ein Schüler von STARLING, während des 1. Weltkrieges Gummi arabicum in 6%iger Lösung mit zunächst scheinbar gutem Behandlungserfolg eingeführt, jedoch zeigten sich bald die ersten Nebenwirkungen, die in einer Ablagerung im reticulo-endothelialen System und einer Veränderung der

Suspensionsstabilität des Blutes bestanden. Gleichzeitige Versuche mit Gelatine-Infusionen führten zu Nierenschädigungen und Antigen-Wirkungen (SCHNEIDER). Im 2. Weltkrieg gelang es auf rein synthetischer Grundlage, aus Acetylen, Ammoniak und Formaldehyd Polyvinyl-pyrrolidon herzustellen (HECHT u. WEESE). In den letzten Jahren sind diese Versuche mit Rindergelatine, jetzt in Form eines Polymerisats aus abgebauter Gelatine und die mit Gummit arabicum, jetzt in Form des wirksamen Polymerisats-Dextran fortgesetzt worden. Diese drei genannten Kolloide, also das Dextran, die Gelatine und das Kollidon (PVP) erwiesen sich auf Grund der klinischen Erfahrungen als brauchbare Lösungen. Grundsätzlich sollte ein kolloidales Volumenersatzmittel folgende Voraussetzungen erfüllen:

1. ausreichende Verweildauer und Volumenwirkung
2. restlose Ausscheidung oder Abbau innerhalb des Körpers
3. keine Beeinflussung der Blutgerinnung
4. keine Nebenwirkungen auf physiologische Vorgänge
5. eine dem Blut entsprechende Viscosität und dem Bluteiweiß identische onkotische Wirkung
6. eine temperaturunabhängige Lagerungsfähigkeit
7. ein niedriger Preis als Voraussetzung für die breite Anwendung (AHNEFELD, CARSTENSEN, REISSIGL).

Jedoch werden diese Forderungen von keinem der drei Ausgangssubstanzen restlos erfüllt, so daß man schon bei der Herstellung gezwungen ist, eine tragbare Relation zwischen Verträglichkeit und Wirkung zu suchen.

Für die Wirkung der Ersatzmittel ist nicht nur das mittlere Molekulargewicht entscheidend, sondern in gleicher Weise die Molekularstruktur und -verteilung. So passieren langgestreckte und kugelige Moleküle die Glomerula leichter als stark verzweigte, die das gleiche Molekulargewicht aufweisen. Die Struktur ist demnach für Speicherung, Verweildauer und Ausscheidung von entscheidender Bedeutung. Ebenso wichtig ist, daß Kollidon nicht im Organismus gespalten werden kann, während die Gelatine zu Aminosäuren und das Dextran mit Hilfe der Dextranase abgebaut werden können (AMMON). Die Möglichkeit des Sauerstoff- und Kohlensäuretransportes beeinhaltet keines der drei genannten Volumenersatzmittel, so daß die Bezeichnung "Blutersatz" irreleitend ist. Auch die Charakterisierung trifft nicht zu, da die spezifischen, biologischen und chemischen Funktionen der menschlichen Eiweißkörper fehlen. So ist keine der drei genannten Substanzen in der Lage, Infektabwehr, Pufferwirkung und Transportfähigkeit in gleicher Weise auszuführen.

Nach MOORE setzt die Bezeichnung Plasmaexpander voraus, daß das resultierende intravasale Volumen größer ist, als die hinzugefügte Infusionsmenge. Diese Voraussetzung trifft nur für das 10%ige niedermolekulare Dextran (Rheomacrodex) zu und ist durch den relativ hohen kolloidosmotischen Druck bedingt. Dieser ist jedoch wegen der damit verbundenen Flüssigkeitsverschiebung vom extra- in den intravasalen Raum nicht immer wünschenswert, bei einer stärkeren Dehydration sogar gefährlich (AHNEFELD, HALMAGYI, ÜBERLA). Im Volumeneffekt entsprechen ca. 500 ml 6%iges Dextran = 1000 ml 3-4%iger Gelatine. Dabei ist die Verweildauer des Dextrans fast doppelt so lang. Daraus ergeben sich wichtige therapeutische Konsequenzen.

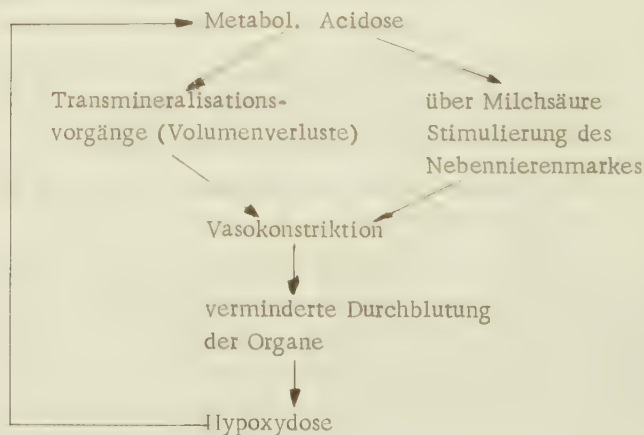
Kolloide weisen einmal erhebliche Wirkungsunterschiede auf und sind zum anderen wegen des Fehlens der biologischen Funktionen nicht für die definitive Behandlung geeignet. Ihre absolute Indikation haben sie auf dem Gebiet des primären Volumenersatzes. Sie sind für die erste Versorgungsphase am Unfallort und die einleitende klinische Behandlung des Schocks von größter Bedeutung. Hier geht es zunächst darum, die Normovolaemie herzustellen, um dadurch die Voraussetzungen zu schaffen, die gestörte Haemodynamik, die ja Ausgangspunkt für alle weiteren Dysregulationen ist, wieder zu normalisieren. In der ersten Behandlungsphase eines Schocks genügt es, eine Therapie sicherzustellen, mit deren Hilfe eine Teilfunktion des Blutes auszugleichen ist und zwar vorwiegend die der Albumine, falls gleichzeitig eine dem extrazellulären Raum entsprechende Elektrolytlösung zugeführt wird (AHNEFELD u. ALLGÖWER, AHNEFELD, HALMAGYI u. ÜBERLA, ALLGÖWER u. GRUBER, GELIN, MOORE u. a.). Bei der definitiven Therapie geht es dann allerdings um

- a) die Wiederherstellung der Homoeostase, d. h. um den gezielten Ausgleich der z. B. als Folge eines Traumas in allen Flüssigkeitsräumen aufgetretenen Veränderungen und um
- b) die Wiederherstellung der biologischen Funktionen der zirkulierenden Blutmenge.

Früher stand die Haemodynamik im Vordergrund der therapeutischen Überlegungen. Heute weiß man, daß die Normalisierung des Wasser- und Elektrolythaushaltes von gleicher Bedeutung ist (DUESBERG u. GERSMEYER, SCHWAB u. KÜHNS). Tritt bei einem Patienten beispielsweise ein Ileus auf, so steht eine Störung im Elektrolyt- und Wasserhaushalt im Vordergrund. Der notwendige Ausgleich und die Normalisierung der Haemodynamik kann dabei weder durch Blut noch durch Blutbestandteile erreicht werden, sondern nur durch die Zufuhr einer dem extrazellulären Raum angepaßten Elektrolytlösung.

Seit einigen Jahren wissen wir, daß im Schock, bedingt durch haemodynamische Veränderungen in Abhängigkeit von Intensität und Dauer der auslösenden Ursachen metabolische Störungen die Folge sind, die den weiteren Verlauf entscheidend beeinflussen (BLAND, HÄNZE, RIECKER, ZIMMERMANN u. a.). Daraus ist zu folgern, daß bei rechtzeitiger und adaequater Volumenssubstitution die Kreislaufdysregulation abgefangen werden kann. Von einem gewissen Zeitpunkt an, der leider klinisch nicht immer sicher faßbar ist, führt jedoch die infolge der Hypovolaemie bedingte Vasokonstriktion zu einer kapillären Minderdurchblutung. Hieran schließt sich zwangsläufig eine ungenügende Bereitstellung von Sauerstoff für den Zellstoffwechsel an. Dieser Sauerstoffmangel ist die Ursache dafür, daß zunächst in Teilgebieten des Organismus der Übergang auf einen anaeroben Stoffwechsel erfolgt, wodurch saure Metaboliten entstehen und gleichzeitig die Gefahr der Entwicklung einer metabolischen Acidose gegeben ist. Die Acidose beeinflusst dann auf verschiedenen Wegen von sich aus das Schockgeschehen und ist somit für den weiteren Verlauf des Krankheitsbildes von entscheidender Bedeutung. So bewirken Transmineralisationsvorgänge zusätzliche intravasale Volumenverluste (ZIMMERMANN). Die bei der anaeroben Glykolyse entstandene und in den Kreislauf gelangende Milchsäure stimuliert das Nebennierenmark und führt so zu einer Verstärkung der Katecholaminausschüttung und damit zur vermehrten Vasokonstriktion. Diese Zusammenhänge sind nochmals in dem nachfolgenden Schema dargestellt:

Abb. 1 Mitwirkung der Acidose



Unter diesem Gesichtspunkt ist es von Interesse in Erfahrung zu bringen, wie die im Rahmen der Erstbehandlung erforderlichen kolloidalen Volumenersatzmittel oder die in der Phase der definitiven gezielten Substitution verabreichten Infusionslösungen nicht nur auf die Haemodynamik, den Wasser- und Elektrolythaushalt, sondern vor allen Dingen auf den Säure-Basen-Haushalt einwirken. Die im Handel befindlichen Plasmaexpander haben unterschiedliche pH-Werte, wobei PVP und Dextranpräparate im sauren Milieu liegen. Von einigen Seiten wurde unter dem Hinweis auf die Bedeutung des Säure-Basen-Haushaltes (MÜLLER, PFEIFFER u. a.) vor der Verabreichung dieser Lösungen gewarnt, da sie zwar die geforderte Volumenwirkung und Verweildauer besitzen, jedoch gleichzeitig die Möglichkeit der Verstärkung einer acidotischen Stoffwechsellaage mit sich bringen.

Exakte Untersuchungsergebnisse, die eine klare Stellungnahme zu den geäußerten Vermutungen ermöglichen, liegen bisher nicht vor, obgleich sie für die Schocktherapie aus den genannten Gründen von größter Wichtigkeit wären. Da ferner die Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt im Verlauf der weiteren Therapie, also der Wiederherstellungsphase, von ebenso großer Bedeutung sind, wäre es außerdem wichtig zu erfahren, ob und in welchem Umfange die heute im Rahmen der parenteralen Ernährung infundierten Lösungen imstande sind, Störungen herbeizuführen oder vorhandene zu begünstigen. Um dieser Fragestellung nachzugehen, wurden daher die für die verschiedenen Indikationen zur Verfügung stehenden Infusionslösungen in drei Gruppen eingeteilt:

1. kolloidale Volumenersatzmittel
2. Elektrolytlösungen
3. Lösungen zur parenteralen Ernährung

In den nachfolgenden Untersuchungen soll mit Hilfe verschiedener experimenteller und klinischer Methoden geklärt werden, ob der Ausgangs-pH-Wert einer Lösung in einer Relation zur vorhandenen Pufferkapazität steht. Die Untersuchungen müssen die Frage beantworten, in welchem Umfange die kolloidalen Volumenersatzmittel, daneben jedoch auch andere, in der Infusionstherapie gebräuchliche Lösungen, die Pufferkapazität des Blutes beanspruchen und damit evtl. zu Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt führen.

B. METHODIK

Die für die Untersuchungen angewandte Methodik gliedert sich in:

I. Versuchsmethodik

1. Bestimmung der Titrationsacidität der Infusionslösungen (Vorversuch)
2. Blut-pH-Veränderungen durch Zugabe von Infusionslösungen (Hauptversuch)
3. Veränderungen des pH-Wertes der Lösungen durch Zugabe von Frischblut (Ergänzungsversuch)

II. Statistische Methodik - Berechnungsgrundlagen für:

1. das arithmetische Mittel
2. die Standardabweichung
3. den Variationskoeffizienten

Zu I, 1. Vorversuch zur Ermittlung von Titrationsacidität der einzelnen Infusionslösungen

Um eine saure Lösung in eine alkalische zu überführen, kann man dieser Basen zusetzen und den Verbrauch bis zur Umwandlung messen. Im vorliegenden Fall wurde die Titration nur bis zu einem Verbrauch von 0,3 ml, 0,01 n NaOH ausgeführt. Bei dem Versuch wurden unter ständigem automatischen Rühren zu 25 ml einer Infusionslösung aus einer Feinbürette Lauge hinzugegeben und die dadurch hervorgerufene pH-Veränderung im Radiometer pH 22 bei 20 Grad C. abgelesen. Auf diese Weise erhielt man für die getesteten Infusionslösungen Titrationswerte und somit eine Aussage über die Pufferkapazität von Macrodex, Rheomacrodex, Haemaccel und Neosubsidal. Diese Versuchsanordnung reichte für die beabsichtigte orientierende Beurteilung der Zusammenhänge zwischen pH-Werten und Pufferkapazität der Volumenersatzlösungen aus.

Zu I, 2.

In Hauptversuch kommt es darauf an, die bei der Titration der Lösungen mit Natronlauge nachgewiesene Pufferkapazität mit einer anderen Versuchsanordnung zu sichern. Zu einer bestimmten Menge Vollblut wird die zu testende Infusionslösung fraktioniert hinzugegeben, wobei der Titrationsansatz und die Gesamttitrationsmenge konstant bleiben. Diese Anordnung hat den Vorteil, daß auch bei einem in-vitro-Versuch die "physiologischen Medien" Blut und Infusionslösung Verwendung finden und zu Beginn des Versuches Blutverdünnung-

gen entstehen, die mit therapeutisch erzielten Verhältnissen vergleichbar sind. Im weiteren Verlauf läßt sich dann die zugegebene Menge des Infusionsmittels so weit erhöhen, daß eine extrem hohe Verdünnung des vorgelegten Blutes resultiert, die beim Patienten zwar nie erreicht wird, jedoch auch noch die pH-Verschiebungen sichtbar werden läßt, die bei einem geringen Zusatz von Infusionslösung nicht zur Darstellung kommen würden. Das gemessene Endergebnis: die pH-Veränderung des vorgelegten Blutes wird beeinflußt durch

1. den pH-Wert der Lösung,
2. die Pufferkapazität der Lösung,
3. den pH-Wert des verwandten Blutes und
4. die Pufferkapazität des Blutes.

Die Pufferkapazität sowohl der Lösung als auch des Blutes wurde hier absichtlich nicht bestimmt, sondern nur der Ausgangs-pH-Wert der Lösung und der des Blutes, und im Ablauf des Versuches nur der pH-Wert nach jeder Zugabe von Infusionslösungen im Blut-Lösungsgemisch. Zur Beantwortung der eingangs genannten Frage müssen die Ergebnisse ausreichen, da die Pufferkapazität des vorgelegten Blutes zwar schwanken kann, aber wegen der verwandten konstanten Menge limitiert ist. Besitzt eine der verwandten Infusionslösungen eine stärkere Pufferkapazität als die relativ kleinere Blutmenge, so muß sich dies, insbesondere bei stärkeren Verdünnungen in einem Abfall des pH-Wertes zeigen. Aus den gemessenen pH-Veränderungen des vorgelegten und verdünnten Blutes sind demnach ausreichende Rückschlüsse auf die Pufferkapazität der Infusionslösung möglich, soweit sie von klinischem Interesse ist.

Da in Vorversuchen bei gleichen Infusionslösungen verschiedene Ausgangs-pH-Werte gemessen wurden, fanden in dieser Untersuchungsreihe stets mehrere Flaschen aus verschiedenen Herstellungschargen Verwendung. Folgende Versuchsanordnung kam zur Anwendung:

In einen mit 3 Öffnungen versehenen Kolben werden 10 ml Human-Blut gegeben. Dieses wird ständig automatisch durch einen Magneten gerührt. Zur Anwendung kommt Heparin-Blut, um die sonst bei Zitratstabilisator-Zusatz vorhandenen Veränderungen der Pufferkapazität auszuschließen. In dieses Reaktionsgefäß wird kontinuierlich Stickstoff eingeleitet, um durch Luft-Sauerstoffabschluß einen Abfall des pH-Wertes zu vermeiden. Ein Druckaustausch kann durch die mittlere Kolbenöffnung erfolgen. In Abständen von 1 1/2 bis 2 Minuten werden jeweils 10 ml der zu testenden Infusionslösung schnell hinzupipettiert. Der Abstand von 90 bis 120 Sekunden wird gewählt, um

1. eine gute Durchmischung des Blutes mit der Infusionslösung zu gewährleisten und
2. ein Trägheitsmoment des pH-Meters auszuschließen.

Die pH-Veränderungen werden laufend an dem pH-Meter 22 der Firma Radiometer, Kopenhagen, bei einer Temperatur von 20 Grad C. abgelesen. Ein angeschlossenes Registriergerät zeichnet außerdem die pH-Verschiebungen automatisch mit. Nach Zugabe von insgesamt 250 ml, also einer 25fachen Verdünnung der Blutvorlage der jeweiligen Infusionslösung, ist der Versuch abgeschlossen.

Die benötigten 10 ml Human-Heparin-Blut werden in Stickstoffatmosphäre aus der Blutkonserve entnommen. Da die Versuche nicht an einem Tag abgeschlossen werden konnten, war es nötig, das Blut aus derselben Vorratsflasche über einige Tage zu verwenden. Obwohl die Aufbewahrung bei +4°C im Kühlraum erfolgte, ließ sich ein langsamer pH-Abfall nicht vermeiden.

Es fiel im Leerversuch auf, daß durch die Einleitung des Stickstoffes der Blut-pH-Wert anstieg, wie aus dem folgenden Versuchsprotokoll zu ersehen ist:

Anfangs-Blut-pH	7,28
nach Einleitung von N ₂	
nach 5 Minuten pH-Anstieg auf	7,48
nach 10 Minuten pH-Anstieg auf	7,59
nach 15 Minuten pH-Anstieg auf	7,66
nach 20 Minuten pH-Anstieg auf	7,70
nach 25 Minuten pH-Anstieg auf	7,77
nach 60 Minuten pH-Anstieg auf	7,90

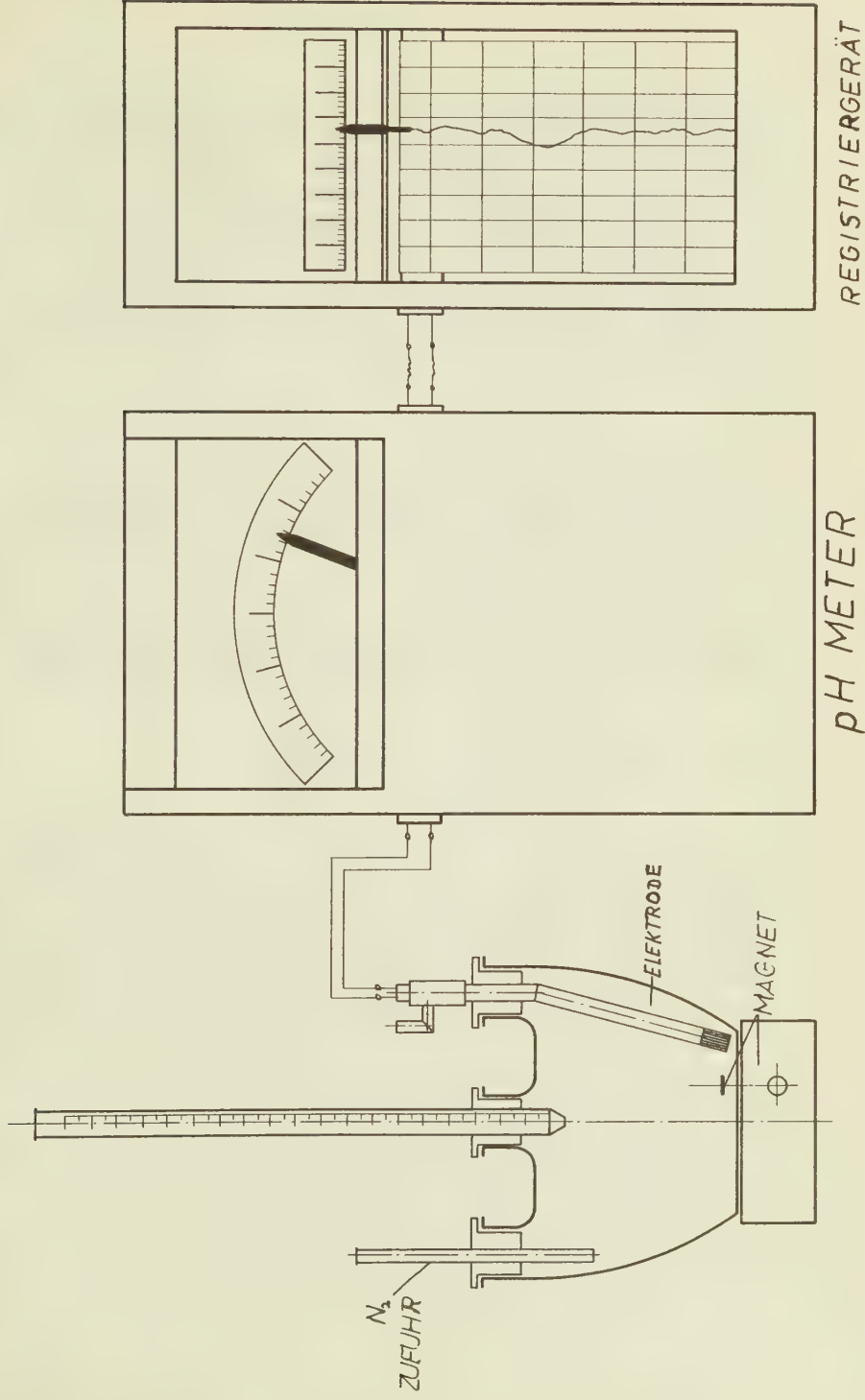
Die Ursache dieses pH-Anstieges ist in der Verdrängung von CO₂ durch N₂ aus dem Blut bedingt. Ein Mangel der Methodik liegt deswegen nicht vor, da

1. alle Infusionslösungen unter denselben Bedingungen einer Stickstoffatmosphäre getestet wurden und
2. es bei diesen in-vitro-Versuchen vorwiegend auf die Erstellung von Vergleichswerten und die Beobachtung der Tendenz bei stärkerer Verdünnung ankam.

Zu 1, 3.

Eine andere Versuchsanordnung besteht darin, zur Titration einer vorgelegten Infusionslösung Blut zu verwenden und den Verbrauch an Frischblut bis zum Erreichen des physiologischen Blut-pH-Bereiches zu messen. Bei dieser

VERSUCHSANORDNUNG.





Methodik wurden in ein Becherglas 5 ml der zu testenden Infusionslösung gegeben und eine Verdünnungsreihe durch Zugabe von je 0,1 ml Blut bis zu insgesamt 1 ml Blut aufgestellt. Der jeweils erreichte pH-Wert wurde laufend am pH-Meter des ASTRUP-Gerätes bei 20°C abgelesen. Dieses Verfahren wurde für MacroDEX und Haemacel angewandt. Bei beiden Infusionslösungen war ein physiologischer Blut-pH-Wert nach Zugabe von 0,5 ml Blut erreicht, so daß die anderen Lösungen darauf bezogen wurden. Um jedoch auch das Mischungsverhältnis von 5:1 (Infusion : Blut) zu erfassen, wurden die pH-Werte nach Zugabe der doppelten Blutmenge, also 1,0 ml Blut, registriert.

Zu II STATISTISCHE METHODIK

Die im Hauptversuch (I, 2) erzielten Ergebnisse wurden statistisch ausgewertet. Hierzu gelangten folgende Berechnungen zur Anwendung:

a) der Mittelwert

Der Mittelwert $\bar{x}$ einer Stichprobe mit den Einzelwerten $x_1, x_2, x_3 \dots$ ist definiert als der Quotient aus der Summe aller Einzelwerte, dividiert durch deren Gesamtzahl n .

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

b) Standardabweichung s

Die Standardabweichung gibt an, wie stark die Einzelwerte um den Mittelwert streuen. Sie dienen als Maß bei der Abgrenzung des Normbereiches, dessen Grenzen Sache des Übereinkommens sind. Ist ein Kollektiv normal verteilt, so kann man innerhalb des Bereiches $\bar{x} \pm 2s$ im Durchschnitt 95,5% der beobachteten Werte erwarten. Die Formel für die Berechnung der Standardabweichung lautet:

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Zur Berechnung mit einer Tischrechenmaschine wird jede Formel umgeformt in:

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n x_i^2 - \frac{(\sum x_i)^2}{n}}{n-1}}$$

In dieser Formel bedeuten:

n = Anzahl der Messungen

$\sum x_i^2$ = Summe der Quadrate der Einzelmeßwerte $x_1, x_2, \dots, x_n$

$\sum x_i$ = Summe der Einzelwerte $x_1, x_2, \dots, x_n$

c) Variationskoeffizient V

Der Variationskoeffizient wird als relatives Maß für die Streuung dann verwandt, wenn man den Einfluß unterschiedlich großer Mittelwerte auf den absoluten Wert der Streuung ausschließen will. Er wird in Prozenten angegeben. Der Variationskoeffizient wird in der Literatur gelegentlich auch als Fehlerbreite bezeichnet. Werte über 30% weisen auf eine starke Uneinheitlichkeit der Meßwerte hin. Diese kann hervorgerufen werden durch:

1. Uneinheitliches Versuchsmaterial (hier z.B. Unterschiede in den Ausgangs-pH-Werten der untersuchten Infusionslösungen)
2. den eigentlichen Versuchsfehler, der sich aus den Fehlern der Bestimmungsmethode, den Meß- und Ablesungsfehlern zusammensetzt

$$V \% = \frac{s}{\bar{x}} \cdot 100 (\%)$$

C. ERGEBNISSE

Es bestand die Aufgabe, in experimentellen und klinischen Untersuchungen zu klären, in welchem Umfang der Blut-pH-Wert durch Zugabe von Infusionslösungen verändert wird. Die erhobenen Untersuchungsbefunde gliedern sich in:

I. Ergebnisse experimenteller Arbeiten aus

1. Vorversuchen:

Bestimmung der Titrationsacidität

2. dem Hauptversuch:

Blut-pH-Veränderungen durch Zugabe von Infusionslösungen mit statistischer Auswertung

3. Ergänzungsversuchen:

Veränderungen des pH-Wertes der Infusionslösungen durch Zugabe von Frischblut

II. Zusammenfassende Darstellung der experimentellen Ergebnisse

III. Ergebnisse eigener klinischer Beobachtungen

Zu I, 1. Vorversuche

Die in den Vorversuchen erzielten Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt, wobei die jeweilige pH-Erhöhung nach einmaliger Zugabe von 0,3 ml 0,01 n NaOH bei Vorlage von 25 ml Infusionslösung angegeben sind.

Tab. 1

Titrationsswerte

Probe	Ausgangs-pH	End-pH
Macrodex Charge M 40	5,28	7,90
Rheomacrodex Charge RH 1395	5,26	7,37
Haemacel Charge 401	7,03	7,12
Neosubsidal (siehe Text)	5,55	5,67

Während beim Rheomacrodex durch diese einmalige Zugabe von NaOH ein dem Blut entsprechender pH-Wert erreicht wird, liegt er beim Macrodex mit 7,90 deutlich oberhalb, beim Haemacel deutlich unterhalb des physiologischen Bereiches. Besondere Verhältnisse liegen beim Neosubsidal vor. Hier reichte die einmalige Titration mit 0,01 n NaOH nicht aus, um registrierbare Veränderungen des pH-Wertes zu bewirken. Aus diesem Grunde erfolgte

die Titration mit 0,1 n NaOH bei gleichbleibender Menge. Selbst unter diesen Bedingungen zeigte der gemessene Endwert nur einen geringen Anstieg und blieb erheblich unterhalb des physiologischen Blut-pH-Bereiches. Bereits aus diesem, nur der Information dienenden Vorversuch läßt sich folgern, daß Lösungen mit fast gleichen Ausgangs-pH-Werten wie z.B. Macrodex und Neo-subsidal eine sich deutlich unterscheidende Pufferkapazität besitzen. ANTILA u. KLOSSNER, K. H. MÜLLER, VOGT u. GLEICHE und ZIMMERMANN haben die Titrationsacidität anderer Infusionslösungen bestimmt und darauf hingewiesen, daß für die klinische Anwendung nicht die Angabe des pH-Wertes, sondern die Pufferkapazität von Bedeutung ist. Entsprechende Hinweise fehlen jedoch in den Aufstellungen über die Zusammensetzung der Lösungen.

In dem durchgeführten Vorversuch genügte es, grobe Anhaltspunkte zu ermitteln und die Tendenz zu erkennen. Bereits hieraus läßt sich folgern, daß Lösungen unabhängig von ihrem pH-Wert eine relativ hohe Titrationsacidität aufweisen und dadurch den Blut-pH-Wert beeinflussen könnten. Diese Feststellungen gaben Veranlassung für die Durchführung des Hauptversuchs, um unter konstanten Versuchsbedingungen differenzierte Aussagen über die unterschiedliche Wirkung verschiedener Lösungen auf den Säure-Basen-Haushalt machen zu können.

Zu 1. 2. Hauptversuch

Die durch Verdünnungen einer konstanten Blutmenge von 10 ml bei fraktionierter Zugabe bis zu 250 ml der jeweils geprüften Infusionslösung ermittelten pH-Verschiebungen sind zunächst in Tabellen zusammengefaßt. Es wurden für jede Infusionslösung mindestens 3 verschiedene Flaschen geprüft, maximal 16 Flaschen. In der tabellarischen Zusammenstellung (Tab. 2 bis 16) sind enthalten:

- a) die Ausgangs-pH-Werte des Blutes, sie schwanken zwischen 7,19 und 7,56. Der niedrige Wert ist durch den pH-Abfall bei längerer Aufbewahrung des Blutes bedingt, während der hohe Ausgangswert durch eine verzögerte Messung nach N₂-Einleitung erklärt wird. Näheres ist in der Methodik beschrieben.
- b) die pH-Werte nach Zugabe von insgesamt 10, 20, 50, 100, 150, 200 und 250 ml der jeweiligen Infusionslösung. Ein anfänglicher pH-Anstieg bei einigen Infusionslösungen mit geringer Pufferkapazität kommt durch die N₂-Atmosphäre zustande und erreicht sein Maximum nach 10 bis 15 Minuten. In dieser Zeit werden ca. 50 bis 70 ml Lösung zugegeben.

- c) die Differenz zwischen dem Ausgangs-Blut-pH und dem End-pH-Wert nach Zugabe von insgesamt 250 ml Lösung. Dieser Wert wurde als $\Delta/250$ bezeichnet. Ein positiver Wert von $\Delta/250$ ist auf den in b) erwähnten pH-Anstieg zurückzuführen. Er läßt nicht den Rückschluß auf eine Alkalisierung des Blutes durch bestimmte, hier geprüfte Infusionslösungen zu.
- d) in der letzten Tabellenspalte ist der pH-Wert der getesteten Lösung angegeben. pH-Unterschiede in den verschiedenen Flaschen bzw. Chargen treten auch bei gleichem Herstellungsverfahren auf.

Pufferkapazität von RheomacroDEX
10 ml Human-Heparin-Blutvorlage

Blutkonserve	pH-Werte nach Zusatz von ... ml Infusionslösung							Δ /250	Substanz pH
	pH	10	20	50	100	150	200		
7,37	7,39	7,41	7,44	7,43	7,39	7,34	7,30	- 0,07	5,32
7,37	7,40	7,40	7,42	7,45	7,45	7,42	7,40	+ 0,03	5,16
7,37	7,37	7,39	7,40	7,40	7,36	7,31	7,27	- 0,10	5,40
7,34	7,38	7,41	7,46	7,46	7,44	7,41	7,38	+ 0,04	5,07
7,34	7,41	7,42	7,42	7,42	7,40	7,38	7,35	+ 0,01	5,10
7,34	7,38	7,32	7,39	7,40	7,39	7,36	7,33	- 0,01	5,36
7,31	7,38	7,39	7,41	7,40	7,39	7,39	7,35	+ 0,04	5,11
7,31	7,38	7,39	7,40	7,40	7,38	7,34	7,32	+ 0,01	5,27
7,28	7,41	7,43	7,43	7,51	7,49	7,45	7,43	+ 0,15	5,00
7,28	7,35	7,38	7,41	7,41	7,40	7,40	7,37	+ 0,09	5,22
7,28	7,42	7,45	7,48	7,44	7,40	7,36	7,33	+ 0,05	5,52
7,20	7,31	7,34	7,38	7,39	7,37	7,35	7,33	+ 0,13	5,20
7,19	7,26	7,29	7,36	7,36	7,34	7,31	7,27	+ 0,08	5,10
7,19	7,28	7,31	7,36	7,38	7,38	7,36	7,34	+ 0,15	5,06
7,36	7,39	7,41	7,44	7,41	7,38	7,35	7,31	+ 0,05	5,21
7,41	7,46	7,51	7,50	7,48	7,43	7,41	7,37	- 0,04	5,16

Pufferkapazität von Macrodex 67%
10 ml Human-Heparin-Blutvorlage

Blutkonserve		pH-Werte nach Zugabe von ... ml Infusionslösung						$\Delta/250$	Substanz
pH	10	20	50	100	150	200	250		pH
7,56	7,68	7,69	7,66	7,59	7,53	7,49	7,44	- 0,12	5,39
7,54	7,66	7,64	7,60	7,51	7,45	7,40	7,37	- 0,17	5,56
7,36	7,39	7,41	7,46	7,46	7,45	7,43	7,41	+ 0,05	5,00
7,19	7,31	7,36	7,43	7,46	7,46	7,45	7,44	+ 0,25	5,05
7,19	7,31	7,33	7,39	7,44	7,44	7,41	7,39	+ 0,20	5,07
7,37	7,40	7,42	7,48	7,48	7,45	7,42	7,39	+ 0,02	5,20
7,37	7,41	7,43	7,50	7,51	7,51	7,48	7,45	+ 0,08	4,85
7,32	7,32	7,32	7,32	7,31	7,30	7,29	7,28	- 0,04	5,20
7,35	7,41	7,42	7,42	7,40	7,36	7,32	7,30	- 0,05	5,32
7,28	7,36	7,38	7,39	7,36	7,32	7,29	7,28	0,00	5,04

Pufferkapazität von Macrodex E
10 ml Human-Heparin-Blutvorlage

Blutkonserve pH	pH-Werte nach Zugabe von ... ml Infusionslösung						$\Delta/250$	Substanz pH
	10	20	50	100	150	200	250	
7,43	7,36	7,33	7,28	7,18	7,08	6,97	6,89	- 0,54
7,45	7,33	7,29	7,25	7,16	7,03	6,90	6,75	- 0,70
7,37	7,34	7,25	7,07	6,77	6,46	6,18	5,94	- 1,43
7,37	7,28	7,15	6,94	6,52	6,09	5,71	5,54	- 1,83
7,45	7,39	7,35	7,28	7,14	6,97	6,80	6,63	- 0,82
7,45	7,41	7,39	7,36	7,30	7,22	7,12	7,03	- 0,42
7,45	7,39	7,37	7,33	7,23	7,12	7,00	6,88	- 0,57
7,44	7,31	7,24	7,01	6,70	6,36	6,09	5,86	- 1,58
7,45	7,41	7,39	7,37	7,28	7,20	7,09	6,98	- 0,47
7,26	7,17	7,09	6,90	6,57	6,26	6,01	5,81	- 1,45

Pufferkapazität von Neosubsidal
10 ml Human-Heparin-Blutvorlage

Blutkonserve pH	pH- Werte nach Zugabe von ... ml Infusionslösung							Δ /250	Substanz pH
	10	20	50	100	150	200	250		
7,25	7,20	7,14	6,95	6,66	6,40	6,24	6,14	- 1,11	5,68
7,20	7,12	7,03	6,78	6,42	6,17	6,02	5,92	- 1,28	5,54
7,36	7,29	7,04	6,76	6,38	6,14	6,00	5,90	- 1,46	5,54
7,20	7,14	7,11	7,01	6,81	6,67	6,54	6,44	- 0,76	5,86
7,19	7,09	7,04	6,84	6,60	6,37	6,21	6,10	- 1,09	5,75
7,32	7,14	7,03	6,74	6,36	6,11	5,98	5,88	- 1,44	5,55
7,40	7,26	7,19	7,03	6,78	6,60	6,48	6,39	- 1,01	5,94
7,25	7,20	7,14	6,95	6,66	6,40	6,24	6,14	- 1,11	5,68
7,29	7,12	7,00	6,69	6,34	6,14	6,01	5,94	- 1,35	5,62
7,41	7,20	7,03	6,58	6,09	5,87	5,75	5,69	- 1,72	5,44

Pufferkapazität von Longasteril
10 ml Human-Heparin-Blutvorlage

Blutkonserven		pH-Werte nach Zugabe von ... ml Infusionslösung						4/250		Substanz
pH	10	20	50	100	150	200	250			pH
7,37	7,36	7,31	7,14	6,76	6,44	6,20	6,05	-	1,32	5,56
7,32	7,25	7,16	6,91	6,54	6,24	6,05	5,97	-	1,35	5,56
7,37	7,25	7,12	6,79	6,39	6,10	5,98	5,90	-	1,47	5,57
7,40	7,27	7,14	6,83	6,41	6,14	6,00	5,91	-	1,49	5,56
7,38	7,26	7,13	6,82	6,43	6,16	6,02	5,94	-	1,44	5,58

Pufferkapazität von Onkovitin
10 ml Human-Heparin-Blutvorlage

Blutkonserve		pH-Werte nach Zusatz von ... ml Infusionslösung						Δ /250	Substanz	
pH		10	20	50	100	150	200	250	pH	
7,46		7,25	7,14	7,00	6,89	6,80	6,72	6,68	- 0,78	3,99
7,34		7,14	7,07	6,98	6,90	6,82	6,76	6,71	- 0,63	4,19
7,39		7,15	7,06	7,00	6,92	6,84	6,78	6,73	- 0,66	4,15
7,37		7,14	7,03	6,99	6,91	6,85	6,79	6,74	- 0,63	4,16
7,43		7,17	7,08	6,99	6,89	6,81	6,75	6,70	- 0,73	4,17

Pufferkapazität von Haemaccel
10 ml Human-Heparin-Blutvorlage

Blutkonserve pH	pH-Werte nach Zusatz von ... ml Infusionslösung						Δ /250	Substanz pH
	10	20	50	100	150	200	250	
7,26	7,36	7,39	7,40	7,39	7,37	7,35	7,34	7,08
7,30	7,41	7,46	7,50	7,49	7,45	7,43	7,40	7,06
7,26	7,41	7,43	7,46	7,47	7,47	7,46	7,46	7,37
7,25	7,33	7,35	7,40	7,42	7,43	7,42	7,41	7,20
7,30	7,36	7,38	7,40	7,42	7,43	7,41	7,40	7,19
7,25	7,35	7,38	7,40	7,38	7,36	7,33	7,30	7,04
7,25	7,26	7,28	7,35	7,35	7,30	7,27	7,25	6,92
7,40	7,40	7,40	7,39	7,35	7,31	7,30	7,29	7,05
7,59	7,75	7,72	7,64	7,55	7,50	7,46	7,40	7,15
7,25	7,31	7,35	7,40	7,41	7,40	7,38	7,36	7,11

Pufferkapazität von KH-Lösung Nr. 1
10 ml Human-Heparin-Blutvorlage

Blurkonserve	pH-Werte nach Zugabe von ... ml Infusionslösung					Δ /250	Substanz pH
pH	10	20	50	100	150	200	250
7,40	7,21	7,13	6,94	6,74	6,59	6,46	6,32
7,49	7,24	7,14	6,91	6,80	6,71	6,60	6,54
7,46	7,24	7,14	7,00	6,92	6,80	6,70	6,62
							- 1,08
							- 0,95
							- 0,84

Pufferkapazität von KH-Lösung Nr. 2
10 ml Human-Heparin-Blutvorlage

Blurkonserve	pH-Werte nach Zugabe von ... ml Infusionslösung					Δ /250	Substanz pH
pH	10	20	50	100	150	200	250
7,56	7,23	7,09	6,90	6,71	6,60	6,51	6,49
7,20	6,86	6,77	6,65	6,50	6,38	6,28	6,19
7,23	6,85	6,71	6,55	6,38	6,23	6,09	6,00
							- 1,07
							- 1,01
							- 1,23
							4,33
							3,88
							3,78

Die nächste Aufgabe besteht darin, die Ergebnisse für jede Infusionslösung statistisch auszuwerten und tabellarisch zusammenzustellen. Hierbei ist anzuführen, daß zu dieser statistischen Berechnung bei einigen Lösungen die Ergebnisse einer geringeren Anzahl von Untersuchungen zu Grunde liegen. Ein Meßfehler ließ sich durch eine stets durchgeführte doppelte Bestimmung und durch die automatisch mitgezeichnete Registrierkurve der pH-Veränderungen weitgehend ausschließen. Als Beispiel ist eine Registrierkurve in Abbildung 3 wiedergegeben.

In den Tabellen 17 bis 32 sind im einzelnen aufgeführt:

- a) die zugesetzte Menge der Infusionslösung,
- b) die Anzahl der untersuchten Flaschen der jeweiligen Infusionslösung, bezeichnet als n ,
- c) der mittlere Fehler der Abweichung um den Mittelwert der einzelnen Lösung als Standardabweichung s ,
- d) die Mittelwerte der Blut-pH-Verschiebungen nach jeweiliger Zugabe von 10, 20, 30, 50, 70, 120, 150, 180, 220 und 250 ml aller Einzelwerte eines Infusionsmittels,
- e) die doppelte Streuung um diesen Mittelwert $2 s$,
- f) der Variationsquotient V .

Statistische Auswertung von Rheomacrodex

Zugabe in ml	Anzahl der Infusionsflaschen n	s	$\bar{x}$	2 s	V
0	16	0,06811	7,30875	0,13621	0,93183
10	16	0,05125	7,37500	0,10250	0,69493
20	16	0,05058	7,39375	0,10116	0,68409
30	16	0,04238	7,40688	0,08476	0,57220
50	16	0,03931	7,41875	0,07861	0,52983
70	16	0,04301	7,42688	0,08601	0,57907
120	16	0,03722	7,41375	0,07443	0,50198
150	16	0,03739	7,39875	0,07479	0,50541
180	16	0,03821	7,38250	0,07642	0,51757
220	16	0,04131	7,36438	0,08261	0,56090
250	16	0,04343	7,34063	0,08686	0,59165

Abb. 3

Registrierkurve über pH-Verschiebungen



Statistische Auswertung von Macrodex 6%

Zugabe in ml	Anzahl der Infusionsflaschen	n	s	$\bar{x}$	2 s	V
0		10	0,12383	7,35300	0,24766	1,68411
10		10	0,14109	7,42800	0,28218	1,89945
20		10	0,12662	7,44100	0,25324	1,70163
30		10	0,11942	7,45800	0,23885	1,60129
50		10	0,10179	7,46500	0,20358	1,36356
70		10	0,08779	7,46200	0,17558	1,17646
120		10	0,07484	7,44300	0,14968	1,00552
150		10	0,07631	7,42700	0,15262	1,02748
180		10	0,07415	7,40900	0,14831	1,00087
220		10	0,07361	7,39200	0,14721	0,99575
250		10	0,06961	7,37300	0,13922	0,94412

Statistische Auswertung von Macrodex E

Zugabe in ml	Anzahl der Infusionsflaschen	n	s	$\bar{x}$	2 s	V
0		10	0,06233	7,41200	0,12465	0,84087
10		10	0,07355	7,33900	0,14711	1,00222
20		10	0,10277	7,28500	0,20553	1,41067
30		10	0,13231	7,24800	0,26463	1,82551
50		10	0,18040	7,17900	0,36080	2,51285
70		10	0,22853	7,10400	0,45706	3,21694
120		10	0,36217	6,89900	0,72434	5,24957
150		10	0,43455	6,77900	0,86910	6,41021
180		10	0,49128	6,66600	0,98257	7,37000
220		10	0,52288	6,55700	1,04576	7,97434
250		10	0,57354	6,43100	1,14707	8,91830

Statistische Auswertung von Neosubtidal

Zugabe in ml	Anzahl der Infusionsflaschen n	s	$\bar{x}$	$2s$	V
0	10	0,08274	7,28700	0,16548	1,13542
10	10	0,06501	7,17600	0,13003	0,90598
20	10	0,06416	7,07500	0,12832	0,90687
30	10	0,08923	6,98500	0,17845	1,27738
50	10	0,17430	6,81600	0,34861	2,55729
70	10	0,18992	6,69600	0,37985	2,83638
120	10	0,23689	6,40600	0,47377	3,69790
150	10	0,24477	6,28700	0,48954	3,89327
180	10	0,24299	6,19300	0,48599	3,92367
220	10	0,24023	6,12700	0,48047	3,92090
250	10	0,23481	6,05400	0,46963	3,87866

Statistische Auswertung von Longasteril

Zugabe in ml	Anzahl der Infusionsflaschen	n	s	$\bar{x}$	2 s	V
0		5	0,02950	7,36800	0,05899	0,40032
10		5	0,04658	7,27800	0,09317	0,64006
20		5	0,07855	7,17200	0,15710	1,09522
30		5	0,11946	7,08200	0,23891	1,68677
50		5	0,14237	6,89800	0,28475	2,06397
70		5	0,15379	6,73000	0,30757	2,28508
120		5	0,14753	6,38400	0,29516	2,31172
150		5	0,13520	6,21600	0,27041	2,17509
180		5	0,10733	6,10200	0,21466	1,75895
220		5	0,07950	6,02800	0,15900	1,31882
250		5	0,06025	5,95400	0,12050	1,01192

Statistische Auswertung von Onkovertin

Zugabe in ml	Anzahl der Infusionsflaschen	n	s	$\bar{x}$	2 s	V
0		5	0,04764	7,39800	0,09529	0,64402
10		5	0,04637	7,17000	0,09274	0,64670
20		5	0,04037	7,07600	0,08075	0,57057
30		5	0,02302	7,03400	0,04604	0,32729
50		5	0,00837	6,99200	0,01673	0,11966
70		5	0,00894	6,94600	0,01789	0,12877
120		5	0,02049	6,86800	0,04099	0,29840
150		5	0,02074	6,82400	0,04147	0,30388
180		5	0,02408	6,78400	0,04817	0,35500
220		5	0,02966	6,74600	0,05933	0,43974
250		5	0,02387	6,71200	0,04775	0,35570

Statistische Auswertung von Haemacel

Zugabe in ml	Anzahl der Infusionsflaschen	n	s	$\bar{x}$	2 s	V
0		10	0,10857	7,31100	0,21714	1,48504
10		10	0,13532	7,39000	0,27064	1,83110
20		10	0,11902	7,41100	0,23804	1,60598
30		10	0,10833	7,42700	0,21665	1,45854
50		10	0,08316	7,43400	0,16632	1,11864
70		10	0,07400	7,43100	0,14801	0,99589
120		10	0,06186	7,41400	0,12372	0,83437
150		10	0,06647	7,40200	0,13293	0,89795
180		10	0,06600	7,39000	0,13199	0,89305
220		10	0,06579	7,37800	0,13159	0,89176
250		10	0,06523	7,36100	0,13045	0,88610

Statistische Auswertung von Periston

Zugabe in ml	Anzahl der Infusionsflaschen	n	s	$\bar{x}$	2 s	V
0		5	0,04658	7,49800	0,09317	0,62128
10		5	0,05848	7,46200	0,11696	0,78371
20		5	0,07537	7,41400	0,15073	1,01653
30		5	0,08562	7,36400	0,17123	1,16262
50		5	0,08167	7,30200	0,16334	1,11846
70		5	0,09017	7,24600	0,18033	1,24436
120		5	0,08106	7,15800	0,16211	1,13238
150		5	0,06611	7,11200	0,13221	0,92950
180		5	0,06140	7,08800	0,12280	0,86626
220		5	0,05320	7,05400	0,10640	0,75415
250		5	0,05050	7,03000	0,10100	0,71831

Statistische Auswertung von Elektrolytlösung Nr. 1

Zugabe in ml	Anzahl der Infusionsflaschen n	s	$\bar{x}$	$2s$	V
0	5	0,02588	7,45200	0,05177	0,34735
10	5	0,05612	7,45000	0,11225	0,75335
20	5	0,06907	7,43800	0,13813	0,92855
30	5	0,08075	7,41800	0,16149	1,08852
50	5	0,06943	7,37800	0,13885	0,94099
70	5	0,05983	7,33400	0,11967	0,81583
120	5	0,05541	7,21200	0,11082	0,76827
150	5	0,06892	7,13000	0,13784	0,96662
180	5	0,07436	7,04600	0,14873	1,05541
220	5	0,08620	6,95600	0,17239	1,23918
250	5	0,10232	6,83800	0,20465	1,49639

Statistische Auswertung von Elektrolytlösung Nr. 2

Zugabe in ml	Anzahl der Infusionsflaschen n	s	$\bar{x}$	$2s$	V
0	3	0,01732	7,35000	0,03464	0,23565
10	3	0,04726	7,20333	0,09452	0,65606
20	3	0,05859	7,16667	0,11719	0,81760
30	3	0,05033	7,14333	0,10066	0,70460
50	3	0,04583	7,10000	0,09165	0,64543
70	3	0,03000	7,05000	0,06000	0,42553
120	3	0,04726	6,93667	0,09452	0,68128
150	3	0,05508	6,85667	0,11015	0,80324
180	3	0,07234	6,76667	0,14468	1,06909
220	3	0,20404	6,58333	0,40808	3,09938
250	3	0,09074	6,56667	0,18148	1,38179

Statistische Auswertung von Elektrolytlösung Nr. 3

Zugabe in ml	Anzahl der Infusionsflaschen	n	s	$\bar{x}$	$\sum s$	V
0		3	0,01528	7,38667	0,03055	0,20679
10		3	0,02000	6,98000	0,04000	0,28653
20		3	0,01000	6,82000	0,02000	0,14663
30		3	0,01528	6,71667	0,03055	0,22742
50		3	0,01528	6,59333	0,03055	0,23168
70		3	0,01528	6,49667	0,03055	0,23512
120		3	0,02082	6,32667	0,04163	0,32903
150		3	0,01528	6,26333	0,03055	0,24388
180		3	0,01528	6,21333	0,03055	0,24585
220		3	0,02082	6,16667	0,04163	0,33757
250		3	0,02000	6,12000	0,04000	0,32680

Statistische Auswertung von Aminosäurelösung

Zugabe in ml	Anzahl der Infusionsflaschen	$\bar{x}$	s	$2s$	V
0	5	7,42200	0,08758	0,17516	1,17999
10	5	7,07800	0,13971	0,27943	1,97992
20	5	6,81400	0,07503	0,15007	1,10116
30	5	6,65000	0,05339	0,10677	0,80279
50	5	6,45600	0,04506	0,09011	0,69789
70	5	6,30600	0,04827	0,09654	0,76546
120	5	6,05600	0,04037	0,08075	0,66667
150	5	5,98000	0,02000	0,04000	0,38445
180	5	5,90800	0,01924	0,03847	0,32558
220	5	5,85200	0,02588	0,05177	0,44232
250	5	5,81000	0,02000	0,04000	0,34423

Statistische Auswertung von Kohlenhydratlösung Nr. 1

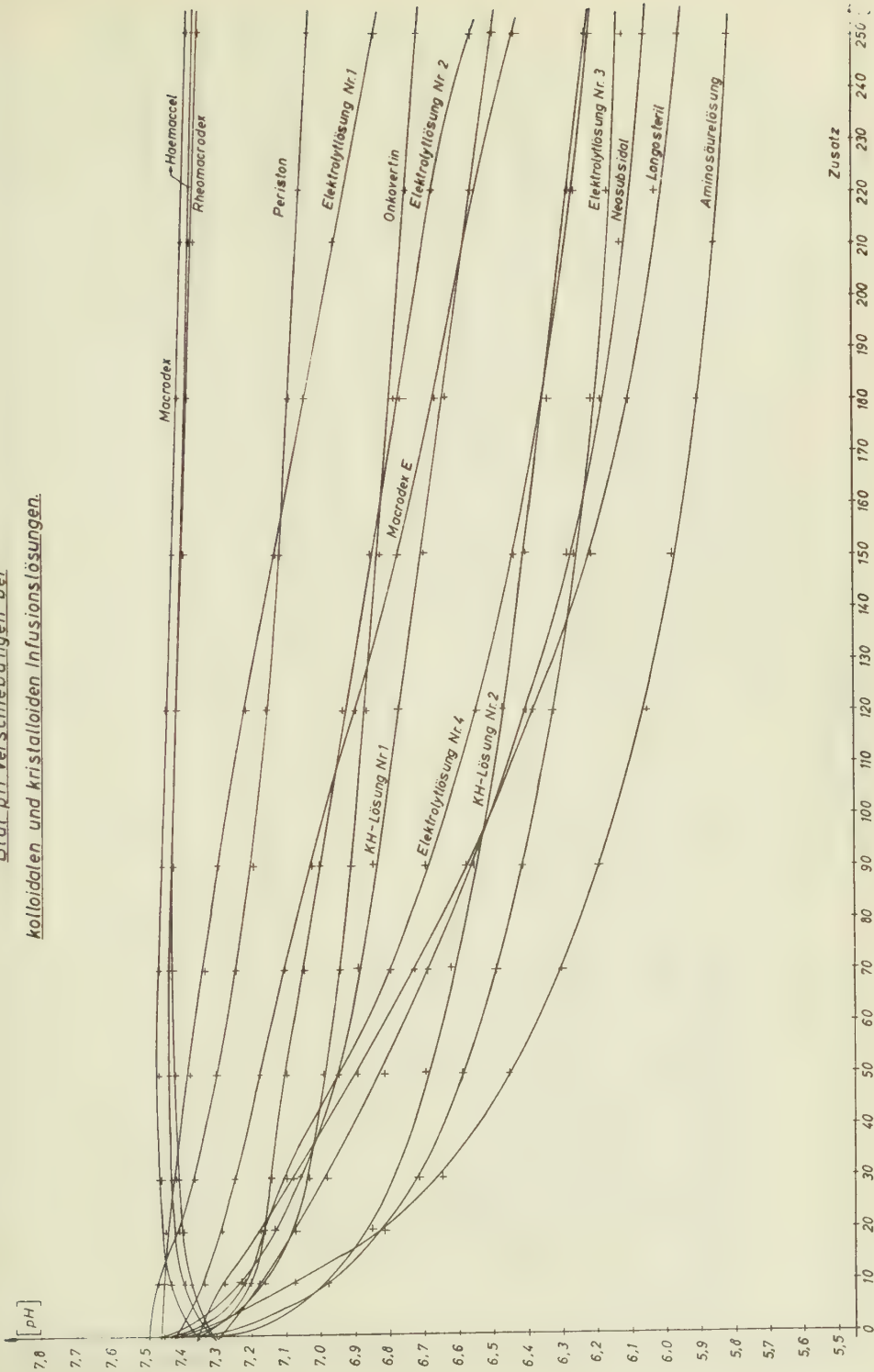
Zugabe in ml	Anzahl der Infusionsflaschen	$\bar{x}$	s	2 s	V
0	3	7,45000	0,04583	0,09165	0,61511
10	3	7,23000	0,01732	0,03464	0,23956
20	3	7,13667	0,00577	0,01155	0,08090
30	3	7,06333	0,01528	0,03055	0,21626
50	3	6,95000	0,04583	0,09165	0,65936
70	3	6,89333	0,05774	0,11547	0,83755
120	3	6,77667	0,10599	0,21197	1,56401
150	3	6,70000	0,10536	0,21071	1,57249
180	3	6,63667	0,12055	0,24111	1,81649
220	3	6,56667	0,13317	0,26633	2,02792
250	3	6,49333	0,15535	0,31070	2,39244

Statistische Auswertung von Kohlenhydratlösung Nr. 2

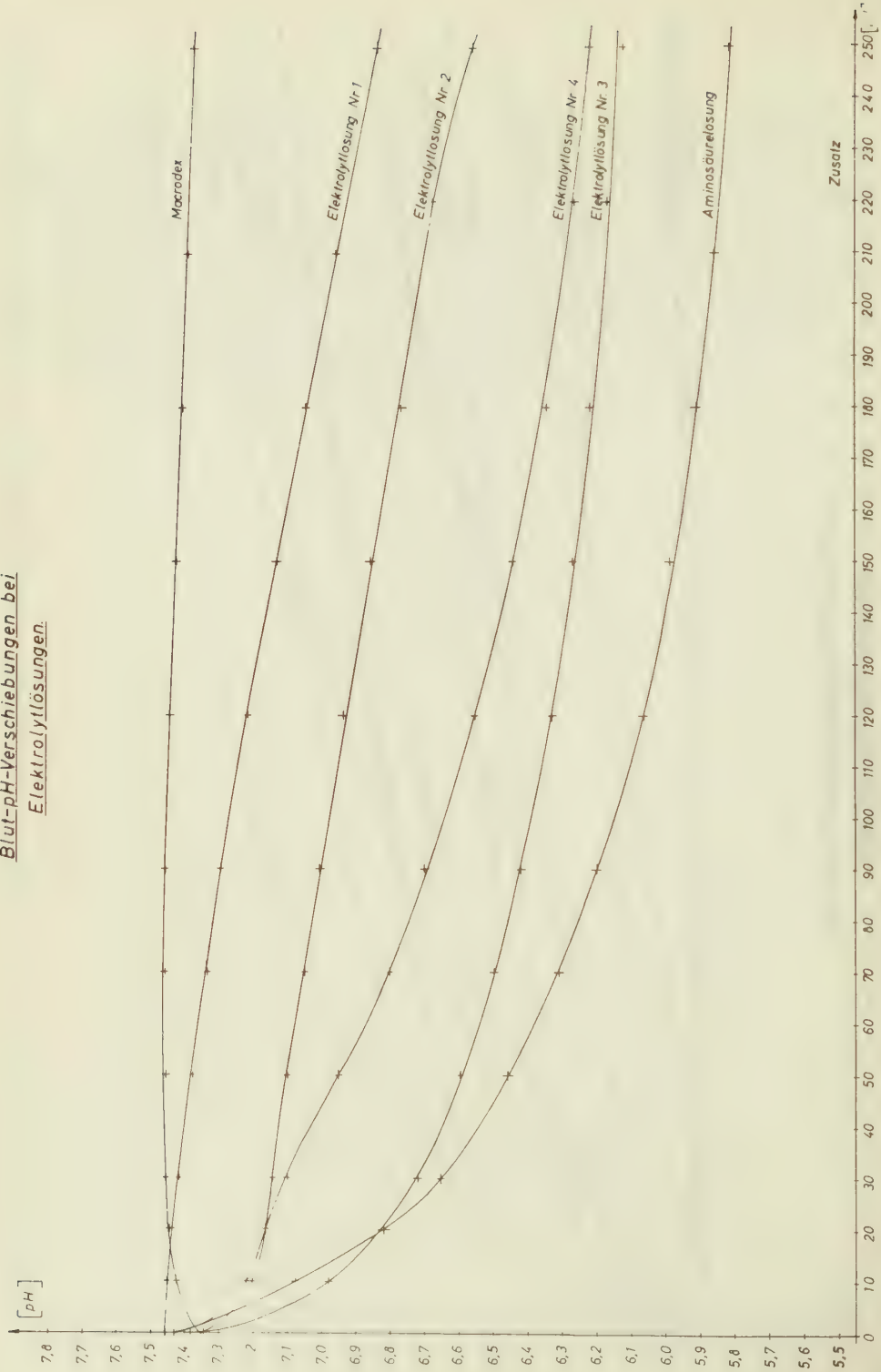
Zugabe in ml	Anzahl der Infusionsflaschen	$\bar{x}$	s	$2s$	V
0	3	7,33000	0,19975	0,39950	2,72510
10	3	6,98000	0,21656	0,43313	3,10264
20	3	6,85667	0,20429	0,40857	2,97940
30	3	6,79000	0,18520	0,37041	2,72758
50	3	6,70000	0,18028	0,36056	2,69071
70	3	6,62333	0,16258	0,32517	2,45471
120	3	6,47333	0,16623	0,33247	2,56796
150	3	6,40333	0,18610	0,37220	2,90630
180	3	6,33333	0,20033	0,40067	3,16315
220	3	6,27667	0,22121	0,44242	3,52430
250	3	6,22333	0,24173	0,48346	3,88425

In den folgenden graphischen Darstellungen sind die Mittelwerte der erzielten pH-Veränderungen als Kurven aufgetragen, wobei in der Koordinate die resultierenden pH-Werte und in der Abscisse die hinzugefügten Infusionsmengen ersichtlich werden. In Abbildung 4 sind alle getesteten Infusionslösungen gemeinsam aufgezeichnet. In den Abbildungen 5 bis 7 folgt eine aufgegliederte Darstellung der Ergebnisse nach den Hauptmerkmalen und Indikationsgebieten dieser Lösungen. Als Bezugskurven sind in allen Abbildungen die des nichtpuffernden Macrodex und die der am stärksten puffernden Aminosäurelösung eingezeichnet. Auf eine Eintragung der in den Tabellen angegebenen Streubereiche wird bewußt verzichtet, um ein übersichtliches Bild zu wahren.

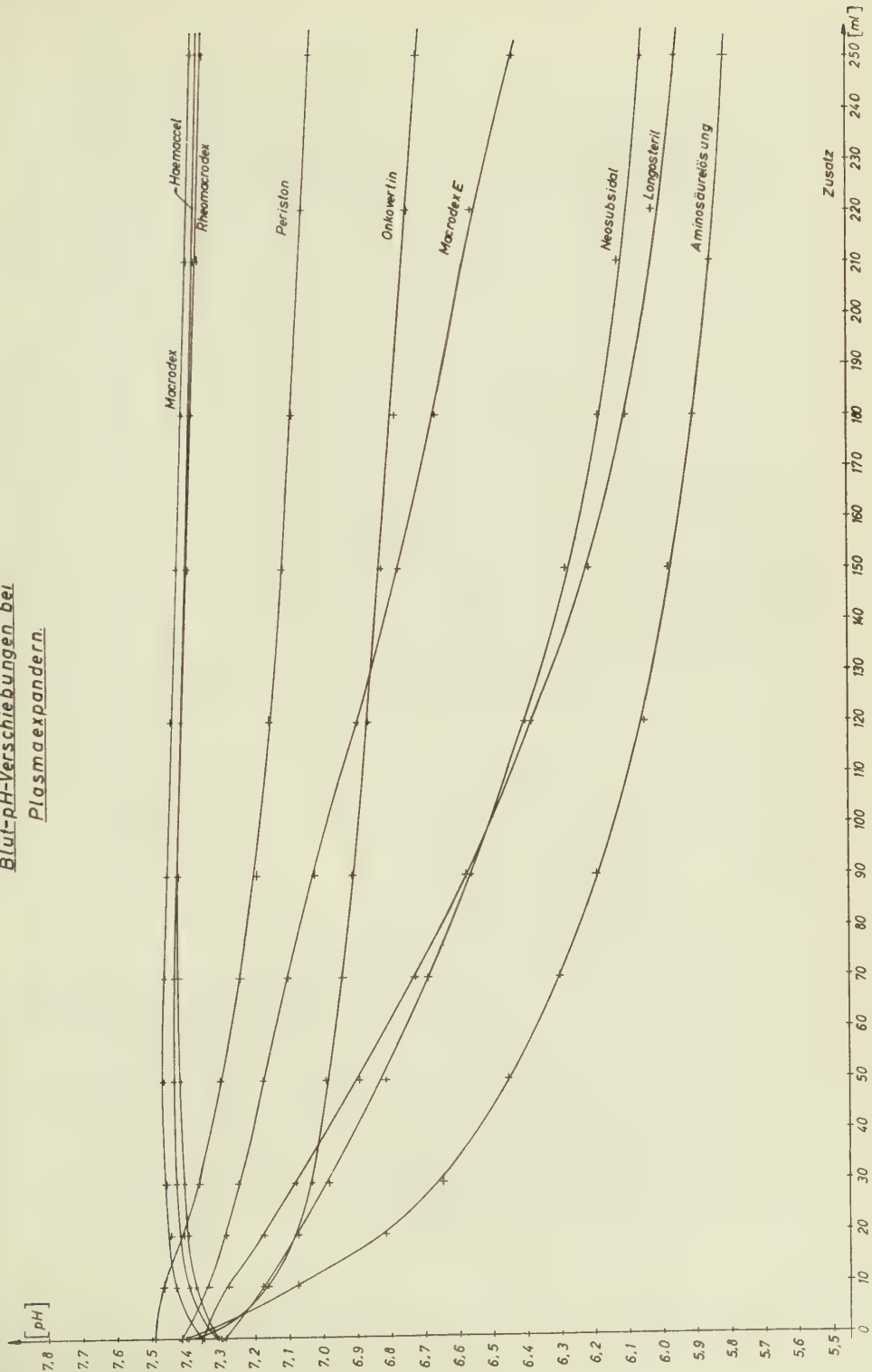
Blut-pH-Verschiebungen bei kolloidalen und kristalloiden Infusionslösungen.



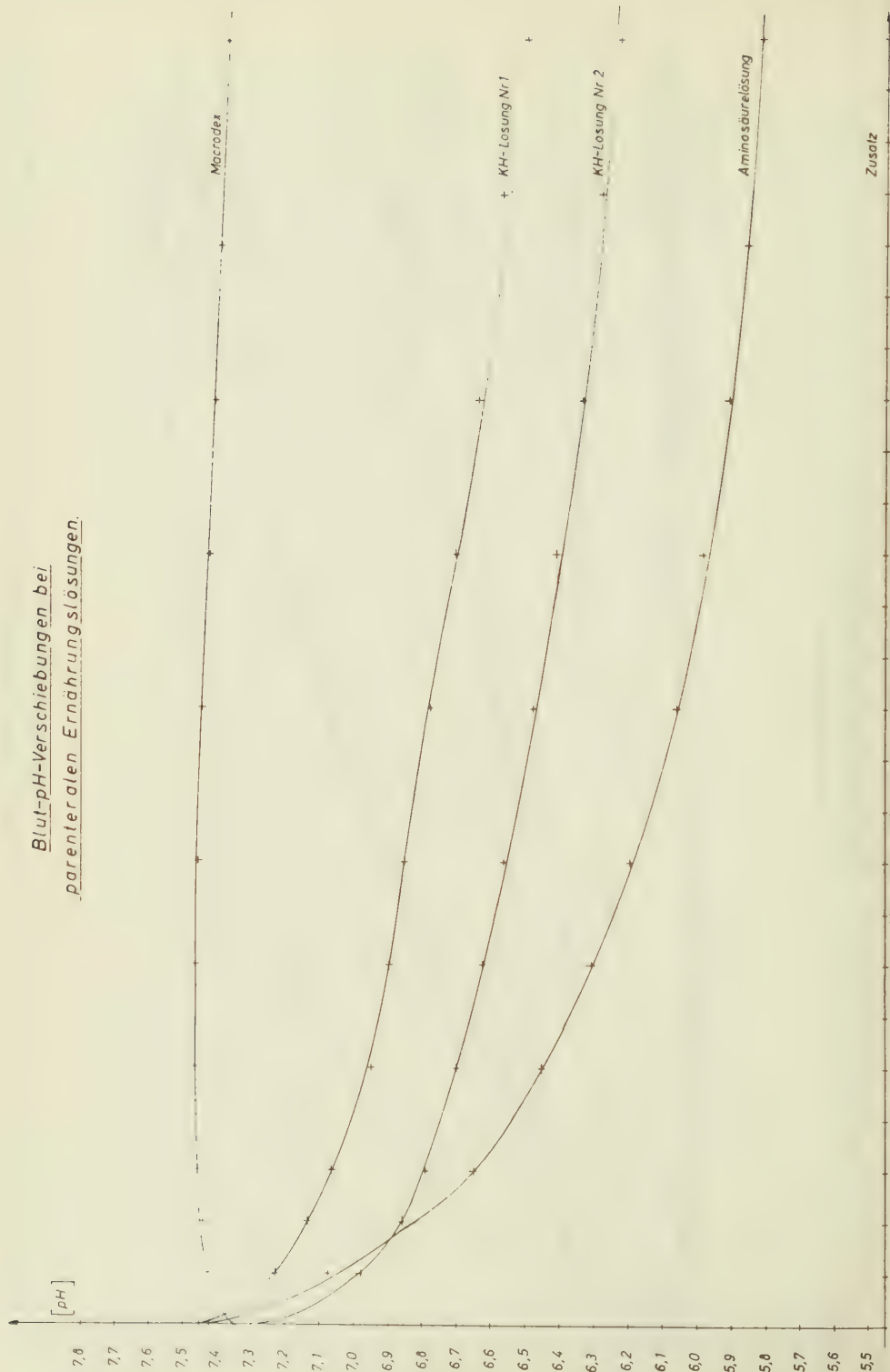
Blut-pH-Verschiebungen bei Elektrolytlösungen.



Plasmaexpander.



Blut-pH-Verschiebungen bei parenteralen Ernährungslösungen.



Zu I, 3. Ergänzungsversuch

Der Vorteil der im Hauptversuch I, 2. ermittelten Ergebnisse besteht darin, daß man durch die gewählte Versuchsanordnung auch noch die durch verschiedene Infusionslösungen hervorgerufenen pH-Veränderungen des Blutes erfaßt, die erst bei stärkerer Verdünnung eintreten.

Hierdurch läßt sich die Eigenschaft der Lösung in Bezug auf die Pufferkapazität für klinische Zwecke genau genug charakterisieren, auch wenn zu den verschiedenen Meßzeitpunkten nur der pH-Wert, nicht jedoch die aktuelle Pufferkapazität des Blutes analysiert wurde.

Ein Nachteil besteht jedoch darin, daß eine Übertragbarkeit auf therapeutisch erzielte Verhältnisse nur auf die erste Zugabe beschränkt bleibt, wo ein Mischungsverhältnis von Blut zur Infusionslösung von 1 : 1 besteht. Dieser Nachteil ist durch die in der Methodik (B I, 3.) beschriebene Versuchsanordnung ausgleichbar. Außerdem ergeben sich durch die Anwendung einer weiteren Versuchsmethodik die Möglichkeiten des Vergleichs mit den vorausgegangenen Untersuchungsergebnissen und damit auch eine Überprüfung ihrer Aussagekraft. Um Meßfehler zu verhindern, erfolgten stets Doppelbestimmungen. Zum Zeitpunkt der Frischblutentnahme wurde bei dem Spender, um Bezugswerte zu erhalten, eine Blutgasanalyse mit Hilfe der ASTRUP-Mikro-Apparatur unter Verwendung des Nomogrammes von SIGGAARD-ANDERSEN durchgeführt. Die Analyse des Kapillarblutes ergab folgende Werte:

aktueller pH-Wert	7,40
aktueller pCO ₂	39,0 mm Hg
Basenüberschuß	- 0,3 mval/l Blut
Pufferbase	47,9 mval/l Blut
Standardbicarbonat	23,7 mval/l Plasma
aktuelles Bicarbonat	23,9 mval/l Plasma
Total CO ₂	25,07 mval/l Plasma

Das für den Versuch heparinisierte Venenblut dieses Spenders wurde vor Durchführung der Untersuchungen nochmals analysiert:

aktueller pH-Wert	7,37
aktueller pCO ₂	41,00 mm Hg
Basenüberschuß	- 1,50 mval/l Blut
Pufferbase	44,00 mval/l Blut
Standardbicarbonat	23,7 mval/l Plasma
aktuelles Bicarbonat	23,0 mval/l Plasma
Total CO ₂	24,23 mval/l Plasma

Die gefundenen Werte liegen im Normbereich. Die Ergebnisse dieser ergänzen den Untersuchungen sind in der folgenden Tabelle enthalten:

Tabelle 33

Titration mit heparinisiertem Frischblut bei Vorlage von
5 ml Macrodex oder 5 ml Haemacel

Blutmenge		pH-Veränderung				
	bei Macrodex	d		bei Haemacel	d	
		d 1	d 2		d 1	d 2
0	5,31			7,18		
0,1	7,13	1,82	1,82	7,22	0,04	0,04
0,2	7,24	1,93	0,11	7,25	0,07	0,03
0,3	7,31	2,00	0,06	7,29	0,11	0,04
0,4	7,36	2,05	0,05	7,33	0,15	0,04
0,5	7,36	2,05	0,00	7,35	0,17	0,02
0,6	7,37	2,06	0,01	7,36	0,18	0,01
0,7	7,37	2,06	0,00	7,36	0,18	0,00
0,8	7,37	2,06	0,00	7,37	0,19	0,01
0,9	7,37	2,06	0,00	7,37	0,19	0,00
1,0	7,37	2,06	0,00	7,37	0,19	0,00

d 1 = Differenz zum pH-Wert der Lösung

d 2 = Differenz zum vorhergehenden Wert nach jeweiliger Zugabe von
0,1 ml Blut

Beim Vergleich einer konstanten Menge von Macrodex und Haemacel zeigt sich, daß beim Macrodex durch Zugabe von 0,4 ml, beim Haemacel von 0,5 ml ein im physiologischen Bereich des Blutes liegender pH-Wert erreicht wird. Die unterschiedliche Erhöhung des pH-Wertes bei beiden Präparaten nach Zusatz der angegebenen Blutmengen ist in der Tabelle unter d gesondert angeführt. Hieraus ergibt sich, daß nach der ersten Zugabe von 0,1 ml Blut der pH-Wert der Macrodexlösung um 1,82, dagegen der des Haemacel nur um 0,04 erhöht wird. Bei beiden kolloidalen Volumenersatzmitteln war ein im physiologischen Bereich liegender pH-Wert nach Verabreichung von 0,5 ml erreicht. Bei den übrigen noch zu testenden Infusionslösungen wurden konstant zu 5 ml zunächst 0,5 ml Blut hinzugegeben und der pH-Wert ermittelt. Da

diese Zugabe nicht ausreichte, um ein physiologisches pH-Niveau zu erreichen, wurde die Titrationsmenge auf 1,0 ml Blut erhöht. Auch bei einem Mischungsverhältnis von 1 Teil Blut zu 5 Teilen Infusionslösung bleiben die pH-Werte bei einem Plasmaexpander (Neosubsidal) und allen Elektrolyt- und Aminosäurelösungen deutlich unterhalb von 7,35. Bei allen Titrationen erfolgten wiederum Doppelbestimmungen.

Tabelle 34

Titration mit heparinisiertem Frischblut bei Vorlage von
5 ml verschiedener Infusionslösungen

Infusionslösung	pH-Veränderung nach			
	0,5 ml Blut		1,0 ml Blut	
Macrodex 6%		7,36		7,37
Rheomacrodex 10%		7,34		7,37
Neosubsidal		6,84		7,02
Haemaccel		7,35		7,37
Periston		7,25		7,33
Aminosäurelösung	unter	6,6	unter	6,6
KH-Lösung Nr. 1		6,84		7,00
KH-Lösung Nr. 2	unter	6,6		6,92
Elektrolytlösung Nr. 1		7,11		7,32
Elektrolytlösung Nr. 2		6,92		7,09
Elektrolytlösung Nr. 3	unter	6,6		6,60

Zu II. Zusammenfassende Darstellung der experimentellen Ergebnisse

Die im experimentellen Teil ermittelten Ergebnisse werden nun auf die einzelnen Infusionslösungen bezogen und gleichzeitig deren Charakteristika gekennzeichnet, da diese für das unterschiedliche Verhalten maßgeblich sind. Getestet wurden folgende Infusionslösungen:

1. Kolloidale Lösungen

a) auf Dextranbasis:

Rheomacrodex 10%

Macrodex 6%

Macrodex E
Neosubsidal
Longasteril
Onkovertin

- b) auf Gelatinebasis:
Haemaccel
- c) auf Kollidonbasis:
Periston

2. Kristalloide Lösungen

- a) Elektrolytlösung Nr. 1
Elektrolytlösung Nr. 2
Elektrolytlösung Nr. 3
Elektrolytlösung Nr. 4
- b) Aminosäurelösung Nr. 1
- c) Kohlenhydratlösung Nr. 1
Kohlenhydratlösung Nr. 2

1. Kolloidale Volumenersatzmittel

a) Präparate auf Dextranbasis:

Die Dextrane entstehen durch Polymerisation aus Glukose unter Mitwirkung von Mikroorganismen. Diese Polysaccharide werden je nach Infusionsmenge und Geschwindigkeit zu über 50% durch die Niere ausgeschieden, der Rest durch das Ferment Dextranase abgebaut (AMMON, CARSTENSEN, REISSIGL).

Alle Lösungen auf Dextranbasis weisen eine im sauren Bereich liegenden pH-Wert auf. Ursache dieses pH-Niveau sind organische Säuren, die bei der Hitze-sterilisation entstehen. HORNAUER, VÖLKSEN u. a. konnten zeigen, daß die Aldehydgruppen der Glukose zu Laevulinsäure oder Glukuronsäure und Huminsäure oxydiert werden. Es entsteht durch Abspaltung von 3 Molekülen Wasser aus der Glukose 5-Hydroxymethylfurfurol, das in Laevulinsäure und Ameisensäure zerfällt.

Rheomacrodex 10%

Das Rheomacrodex besitzt einen 10%igen niedermolekularen Dextrananteil in 0,9%iger NaCl-Lösung. Das mittlere Molekulargewicht beträgt 30 000 bis 40 000. Rheomacrodex hat spezifische pharmako-dynamische Wirkungen, vor allem einen desaggregierenden Effekt und wird mit Erfolg bei Mikrozirkulationsstörungen eingesetzt (AINEFELD, GELIN und INGELMANN, LUTZ, SCHNEIDER, SWANK), zu einem Zeitpunkt also, wo häufig metabolische Störungen das

Schockgeschehen beeinflussen. Die vorliegenden Untersuchungen umfaßten 16 Infusionsflaschen; der pH-Wert der Lösungen schwankte zwischen pH 5,00 bis pH 5,52 und lag im Mittel bei pH 5,20. Diese im sauren Bereich liegenden Werte beeinflussten den Blut-pH nicht. Auch nach Zugabe von 250 ml Rheomacrodex zum vorgelegten Blut (10 ml) bleibt der gemessene pH-Wert im Normbereich. Die Pufferkapazität der Rheomacrodex-Lösung muß daher sehr gering sein (siehe Tab. Seite 14). Auch im Vorversuch zeigte sich beim Rheomacrodex eine nur geringe Titrationsacidität. Nach dem Ergebnis des Ergänzungsversuches genügte in jedem Falle ein Mischungsverhältnis von 1:10 (Blut : Rheomacrodex), um den physiologischen Blut-pH zu erreichen.

Macrodex 6%

Das Macrodex stellt eine 6%ige Dextranlösung mit einem mittleren Molekulargewicht von 60000 bis 70000 dar, wobei die Dextransubstanz in physiologischer Kochsalzlösung enthalten ist. Es hat infolge seines großen Wasserbindungsvermögens von 21 ml/1 g Substanz einen guten Volumeneffekt. Der pH-Wert der aus 10 verschiedenen Flaschen entnommenen Lösungen schwankte zwischen pH 4,85 bis pH 5,56 und lag im Mittel bei pH 5,17. Auch nach Zugabe von 250 ml dieser Infusionslösung zum vorgelegten Blut (10 ml), also einer 25-fachen Verdünnung, zeigen die gemessenen Werte einen im physiologischen Bereich verbleibenden pH. Dieses Ergebnis ist nur bei einer geringen Pufferkapazität der Macrodex-Lösung zu erwarten (s. Tab. Seite 15). Auch unter in-vitro-Bedingungen reichen, wie der Ergänzungsversuch zeigt, 80 bis 100 ml Frischblut aus, um den pH von 1000 ml Macrodex in den physiologischen Bereich zu bringen.

Macrodex E

Im Macrodex E (FOX) findet sich neben dem 6%igen Dextrananteil eine physiologisch ausgewogene Elektrolytlösung folgender Zusammensetzung: 140 mval/l Natrium; 10 mval/l Kalium; 5 mval/l Calcium; 3 mval/l Magnesium; 103 mval/l Chlor; 55 mval/l Lactat. Das mittlere Molekulargewicht entspricht mit 60000 bis 70000 dem des Macrodex 6%. Indikationsgebiet ist auch hier der Volumenmangel bei gleichzeitig erwünschter physiologischer Elektrolytsubstitution (FRÖHLICH u. FLEISCHER). Der pH-Wert der 10 untersuchten Lösungen schwankt zwischen 4,86 bis pH 5,65 und liegt im Mittel bei 5,33. Der Mittelwertskurvenverlauf zeigt einen steilen Abfall an, in dem automatisch registrierten pH-Kurvenverlauf ist der pH-Abfall nach jedem Zusatz treppenförmig, wobei bei den ersten Zugaben dieser Abfall besonders

eklatant erscheint (s. Tab. Seite 16). Die Pufferkapazität dieses kolloidalen Volumenersatzmittels muß daher erheblich größer sein, als die des Macrodex 6%, obwohl die Ausgangs-pH-Werte fast identisch sind und es sich um die gleiche kolloidale Grundsubstanz handelt.

Neosubsidal

Das Neosubsidal stellt eine 4%ige Dextranlösung dar. Es handelt sich um ein Dextranglyzeringlykosid mit einem mittleren Molekulargewicht um 45 000. Neben diesem enthält es Sorbit, einen 6wertigen Zuckeralkohol und zwar 20 g/l, das die Kapillarpermeabilität beeinflussende Rutin 300 mg/l. und 0,3 g/l Ascorbinsäure. Der Elektrolytanteil beträgt: 125 mval/l Natrium, 5 mval/l Kalium, 90 mval/l Chlor und 40 mval/l Acetat. Das enthaltene Sorbit kann durch reversible Oxydation direkt in Laevulose übergehen. Der pH-Wert der vorliegenden aus 10 Infusionsflaschen stammenden Lösungen schwankt zwischen pH 5,44 bis pH 5,94 und liegt im Mittel bei pH 5,66. Die automatisch registrierte pH-Verlaufskurve zeigt auch hier einen treppenförmigen Abfall des Blut-Anfangs-pH. Dieser Abfall kommt ebenfalls in der Mittelwertskurve zur Darstellung und erreicht dabei noch niedrigere Werte, als der des schon erwähnten Macrodex E und der noch abzuhandelnden kolloidalen Volumenersatzmittel Periston und Onkovertin (s. Tab. Seite 17). Das ergibt sich dem Ergebnis des Versuchs, wo im Vergleich zu den anderen getesteten Lösungen beim Neosubsidal die höchste Titrationsacidität festzustellen war. Im Ergänzungsversuch ließ sich durch Zugabe von Blut zur Neosubsidallösung weder im Mischungsverhältnis 1 : 10 noch 1 : 5 ein im physiologischen Bereich liegender pH-Wert erreichen. Die Ergebnisse lassen übereinstimmend den Schluß auf eine relativ hohe Pufferkapazität dieser Lösung zu.

Longasteril

Das Longasteril ist ein auf nur 3%iger Dextranbasis aufgebautes kolloidales Volumenersatzmittel, das folgenden Elektrolytzusatz aufweist:

137 mval/l Natrium, 4 mval/l Kalium, 3,3 mval/l Calcium, 2,5 mval/l Magnesium, 110 mval/l Chlor, 36,5 mval/l Acetat; daneben ist 0,2 g/l Rutin enthalten. Die Indikationsgebiete unterscheiden sich nicht von den bereits genannten.

Der pH-Wert von Longasteril schwankt zwischen pH 5,56 und pH 5,58 und liegt bei 5 g pro 100 Infusionslösungen im Mittel bei pH 5,57. Von allen kolloidalen Volumenersatzmitteln ist hier im Hauptversuch der größte pH-Abfall zu verzeichnen. Dementsprechend verläuft auch hier die automatisch registrierte

pH-Kurve treppenförmig, besonders bei den ersten Zugaben, und die Mittelwertskurve ist steil abfallend (s. Tab. Seite 18). Dieses Präparat wurde weder im Vor- noch Ergänzungsversuch getestet.

Onkovertin

Das Onkovertin enthält neben einem 3%igen Dextrananteil mit einem mittleren Molekulargewicht von 75 000 2, 5% Glukose und 2, 5% Laevulose, 10 mval/l Kalium und 10 mval/l Chlor. Der Substanz-pH-Wert schwankt zwischen 3, 99 und pH 4, 13 und liegt so im Mittel bei 4, 13. Geprüft wurden auch hier Lösungen aus 5 verschiedenen Infusionsflaschen. Der Blut-pH-Abfall ist bei allen Zugaben erkennbar, dementsprechend erscheint auch wieder anfänglich ein treppenförmiger Verlauf der Registrierkurve und ein Abfall der Mittelwertskurve, jedoch nicht so eklatant, wie bei dem bereits besprochenen Longasteril, Neosubsidal und Macrodex E.

b) Präparate auf Gelatinebasis:

Die Gelatine-Lösungen werden aus Rinderknochengelatine hergestellt und zwar erfolgt ein thermischer Abbau dieser zu Polypeptiden, die über Harnstoffbrücken zu Molekülen von einem mittleren Molekulargewicht von 35 000 polymerisiert werden. Die Ausscheidung erfolgt vollständig über die Niere, wobei nach 48 Stunden die Elimination beendet sein soll. Nach Untersuchungen von SCHWICK und FREUND sowie MUSCHAWECK und BENOIT sind Antigen-Eigenschaften und Speicherungen im reticulo-endothelialen System bisher nicht nachzuweisen.

Haemaccel

Das Haemaccel ist neben dem Plasmagel der Hauptvertreter der aus abgebauter Gelatine polymerisierten Verbindungen. Es ist eine schwach alkalische Lösung mit einem pH um 7, 1.

Die Elektrolytkonzentration beträgt:

145 mval/l Natrium; 5, 1 mval/l Kalium; 12, 5 mval/l Calcium und 162 mval/l Chlorid.

Die untersuchten Lösungen aus 10 Infusionsflaschen wiesen einen pH-Wert von 7, 37 bis 6, 92, im Mittel jedoch in schwach alkalischem Bereich bei 7, 12 auf. Die Mittelwertskurve liegt zwischen der von Macrodex und Rheomacrodex und verläuft nach anfänglich geringerem pH-Anstieg dann von der 8. Zugabe ab fast gradlinig. Der Blut-pH bleibt im gesamten Versuchsverlauf im physiologischen Bereich (s. Tab. Seite 19). Bei der Titration mit 0, 01 nNaOH er-

scheint die Titrationsacidität von Haemacel größer als die des Macrodex. Im Ergänzungsversuch ist unter Zugabe von je 0,1 ml Frischblut der pH-Anstieg beim Haemacel deutlich geringer als beim Macrodex, dennoch erreichen beim Mischungsverhältnis 1 : 10 (Blut : Lösung) beide kolloidalen Volumenersatzmittel einen im physiologischen Bereich liegenden pH-Wert. Trotz des im alkalischen Bereich nachgewiesenen Ausgangs-pH-Wertes muß die Pufferkapazität dieser Lösung insbesondere nach dem Ergebnis des Ergänzungsversuches relativ größer sein als die des 6%igen Macrodex mit einem mittleren Ausgangs-pH-Wert von 5,17.

c) Präparate auf Kollidonbasis:

Periston

Das Periston wird aus Ammoniak, Azethylen und Formaldehyd synthetisiert. Es ist eine 4%ige Polyvinylpyrrolidon-Lösung mit einem mittleren Molekulargewicht von 25 000. In der isotonen Lösung sind folgende Salze enthalten: 7,0 g/l Natriumchlorid; 0,42 g/l Kaliumchlorid; 0,5 g/l Calciumchlorid; 0,005 g/l Magnesiumchlorid und 0,25 g/l Natriumcarbonat.

Die Ausscheidung erfolgt über die Nieren in unabgebautem Zustand. Nach 24 Stunden sind jedoch erst maximal 50% eliminiert, die lange Retentionsdauer führt nach Überschreitung der Maximaldosis zu echten Parenchymschädigungen im retikuloendothelialen System (AMMON und BERGMANN).

Der pH-Wert liegt bei den Lösungen aus 5 untersuchten Infusionsflaschen zwischen pH 6,49 und 6,55, im Mittel bei 6,53. Die Mittelwertskurve liegt unter der von Macrodex, Haemacel, Rheomacrodex und über der von Onkovertin, Macrodex E, Neosubsidal und Longasteril (s. Tab. Seite 20). Bei Zugabe von Blut zur Infusionslösung läßt sich weder beim Verhältnis 1 : 10 noch 1 : 5 ein physiologischer pH-Bereich einstellen.

2. Kristalloide Lösungen

Die kristalloiden Lösungen dienen einmal zur parenteralen Ernährung und zum anderen durch ausgewogene Elektrolytzusammensetzungen zur Therapie der Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes.

a) Elektrolytlösungen:

Nr. 1

Die Lösung wird besonders zur Verhinderung von Alkalosen empfohlen, da sie

in ihrem relativ hohen Gehalt an Chlos-Ionen zum Ersatz saurer Sekrete geeignet erscheint.

Zusammensetzung:

140 mval/l Natrium; 5 mval/l Kalium; 5 mval/l Calcium; 3 mval/l Magnesium; 151 mval/l Chlorid; 2 mval /l Acetat (Tutofusin).

Geprüft wurden Lösungen aus 5 verschiedenen Infusionsflaschen mit einem pH-Wert von 4,65 bis 4,89, im Mittel bei 4,78. Die Mittelwertskurve zeigt hier einen deutlichen pH-Abfall, der jedoch nicht so ausgeprägt ist, wie bei den Elektrolytlösungen Nr. 2, 4 und 3, der KH-Lösungen Nr. 1 und 2 sowie der Aminosäurelösung (s. Tab. Seite 21).

Bei Zugabe von Blut zur Infusionslösung läßt sich weder bei einem Mischungsverhältnis von 1 : 10 noch von 1 : 5 der physiologische pH-Bereich einstellen.

Nr. 2

Die Elektrolytlösung Nr. 2 (Tutofusin EL 5) weist folgende Zusammensetzung auf:

70 mval/l Natrium, 2,5 mval/l Kalium, 2,5 mval/l Calcium, 1,5 mval/l Magnesium, 75,5 mval/l Chlorid, 1,0 mval/l Acetat, 50 g/l Laevulose.

Der pH-Wert der 3 geprüften Infusionslösungen liegt zwischen 4,42 und 4,32, im Mittel bei 4,38.

Die Mittelwertskurve zeigt einen fortlaufenden pH-Abfall nach jeder Zugabe (s. Tab. Seite 21). Auch im Ergänzungsversuch sind bei Zugabe von 0,5 und 1,0 ml Blut auf 5 ml Infusionslösung keine im normalen Blut-pH-Bereich liegenden Werte zu erzielen.

Nr. 3

Die Elektrolytlösung Nr. 3 (Tutofusin B) stellt eine Basislösung zur Deckung des täglichen Elektrolyt- und Wasserbedarfs dar; sie ist mit Kohlenhydraten in Form von 50 g Sorbit/l angereichert. Die gewählte Elektrolytkonzentration liegt zwischen der maximalen und minimalen Toleranz des Körpers.

Zusammensetzung:

45 mval/l Natrium; 25 mval/l Kalium; 5 mval/l Magnesium; 45 mval/l Chlorid; H_2PO_4 10 mval/l; 20 mval/l Acetat.

Der pH-Wert der 3 hier geprüften Lösungen schwankt zwischen 5,83 und 5,84, im Mittel bei 5,84. Eine pH-Wert-Erniedrigung ist schon nach Zugabe von

10 ml erreicht, dementsprechend zeigt die Kurve der Mittelwerte einen steilen Abfall, der nur noch von der Aminosäure übertroffen wird (s. Tab. Seite 22). 0,5 ml und 1,0 ml Blutzugabe auf 5 ml Lösung sind nicht in der Lage, den physiologischen Blut-pH-Wert einzuregulieren.

Nr. 4

Die Elektrolytlösung Nr. 4 (Subsidal ABS) ist ebenfalls als Plasmaersatzmittel gedacht und enthält:

124 mval/l Natrium; 4 mval/l Kalium; 4 mval/l Calcium; 3 mval/l Magnesium; 90 mval/l Chlorid; 45 mval/l Acetat und 50 g/l Sorbit; außerdem 0,3 g/l Rutin; 0,3 g/l Ascorbinsäure; 0,3 g/l Arginin HCl; 50 mg/l Nikotinsäureamid; 6 mg/l Riboflavin-5-phosphat-Na; 6 mg/l Pyridoxin HCl.

Der pH der Lösung beträgt 5,79. Im Kurvenverlauf ist ein pH-Abfall nachweisbar. Jedoch wurde hier nur die Lösung einer Infusionsflasche geprüft, so daß Rückschlüsse nicht gezogen werden sollen. Der Versuch diente lediglich als Stichprobe.

b) Kohlenhydratlösungen

Nr. 1

Die KH-Lösung Nr. 1 stellt eine 5%ige Laevulose-Lösung dar, die, da sie insulinunabhängig abgebaut wird, auch bei gestörter Kohlenhydratverwertung rasch utlisiert werden kann und somit als Energielieferant dient.

Der pH-Wert der Lösungen aus 3 geprüften Infusionsflaschen liegt zwischen 3,88 und 3,91, im Mittel bei einem pH von 3,91. Die Registrierkurven zeigen einen treppenförmigen pH-Abfall, in der Mittelwertskurve ist dieser bis zur Zugabe von 50 ml Lösung am auffallendsten. Bereits beim Mischungsverhältnis von 1 : 1 ist die resultierende pH-Erniedrigung des Blutes deutlich. Nach Zugabe von 250 ml ist der End-pH-Wert gleich mit dem der Elektrolytlösung Nr. 2 (s. Tab. Seite 23). Die Zugabe von 0,5 und 1,0 ml Blut zu 5 ml Laevulose vermag den physiologischen Blut-pH nicht herzustellen.

Nr. 2

Die KH-Lösung Nr. 2 stellt eine 10%ige Glukoselösung dar. Sie ist elektrolytfrei, zur parenteralen Ernährung geeignet und dient als Energiequelle. Es wurden Lösungen aus 3 Infusionsflaschen geprüft, deren pH-Werte zwischen 3,78 und 4,33 schwankten und im Mittel bei 4,00 lagen. Die Mittelwerts-

kurve zeigt eine abfallende Tendenz, die schon nach 10 ml Glukoselösung deutlich erkennbar wird (s. Tab. Seite 23). Die erreichte Senkung des Blut-pH-Wertes liegt unter der Elektrolytlösungen 1 und 2 und über der der Elektrolytlösungen 4 und 3 sowie der Aminosäurelösung.

Unter in-vitro-Bedingungen können 100 ml Blut 1000 ml Glukoselösung nicht in den physiologischen Blut-pH-Bereich bringen.

c) Aminosäurelösung

Die Aminosäurelösung (Aminofusin) stellt ein Gemisch aus Arginin, Glykokoll, Histidin, Leucin, Isoleucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Threonin, Tryptophan und Valin, und zwar in einer Gesamtmenge von 30 g/l, dar. An Kohlenhydraten ist das Sorbit 50 g/l enthalten und an Elektrolyten 35 mval/l Natrium, 25 mval/l Kalium, 5 mval/l Magnesium, 49 mval/l Chlorid, 35 mval/l Acetat, zugefügt sind ferner das Vit. C, Inosit, Lactoflavin, Nikotinsäureamid, Pyridoxin und Rutin.

Die Aminosäurelösung dient der parenteralen Ernährung und enthält alle essentiellen Aminosäuren, die notwendig sind, um ein Stickstoffgleichgewicht zu erhalten.

Der pH-Wert der 5 hier geprüften Aminosäurelösungen schwankt zwischen 5,51 und 5,57, liegt im Mittel bei 5,54.

Der pH-Abfall ist von allen geprüften, sei es kolloidalen oder kristalloiden Infusionslösungen, am eklatantesten (s. Tab. Seite 24). Im Ergänzungsversuch konnte mit der Zugabe von Blut zur Lösung im Verhältnis 1 : 10 und 1 : 5 der physiologische Blut-pH-Bereich nicht erreicht werden.

III. ERGEBNISSE EIGENER KLINISCHER BEOBACHTUNGEN

Vor der Darstellung eigener klinischer Beobachtungen, die ausschließlich die kolloidalen Volumenersatzmittel betreffen, sollen die wichtigsten, in der Literatur bisher zur gleichen Frage veröffentlichten Mitteilungen besprochen werden, um

- a) die verwandte Methodik anzuführen und
- b) die erzielten Ergebnisse in die spätere Diskussion der eigenen Untersuchungsbefunde einbeziehen zu können.

STEINBRUNN entblutete simultan von 40 Kaninchen 20 ml Blut pro kg Körpergewicht und ersetzte dieses durch die gleiche Menge von

1. Macrodex,
2. Rheomacrodex,
3. Physiogel (4, 2%ige modifizierte Gelatine) und
4. Ringerlösung-

Nach 30 Minuten sowie nach 4 und 24 Stunden wurden der Blut-pH-Wert, Standardbicarbonat, $p\text{CO}_2$, Haematokrit, die Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff und Blutdruck kontrolliert.

Bei Macrodex und Rheomacrodex fanden sich hierbei keine vom Normbereich wesentlichen Abweichungen der genannten Untersuchungsgrößen. Der Verfasser zieht daraus auch den für diese Arbeit wichtigen Schluß, daß Störungen im Basen-Säure-Haushalt durch Infusion der genannten Dextranzubereitungen nicht resultieren und die Gewebsperfusion aufrecht erhalten wird. Bei Anwendung des Gelatinepräparates und der Ringer-Lösung ergaben sich pH-Veränderungen im Sinne einer Acidose.

Eine akute Blutverdünnung mit Plasmaexpandern führten TAHAORI u. Mitarb. durch, indem sie bei Hunden nach Entblutung in gleicher Menge Dextran ersetzten und fortlaufend pH, $p\text{CO}_2$, Sauerstoffgehalt, Hb und Haematokrit sowie die Milchsäurekonzentration bestimmten. Nach der Wiederauffüllung betrug der Hb-Wert 3 g/100 ml (normal 14, 8 g%). Trotz dieser extremen Verdünnung fiel der pH-Wert vom Kontrollwert $7,4 \pm 0,04$ nur auf $7,30 \pm$ ab und lag nach Ablauf von 24 Stunden wieder bei $7,42 \pm 0,07$. Die Verfasser sehen darin den Beweis, daß bei Anwendung von Plasmaexpandern auf Dextranbasis trotz eines Mischungsverhältnisses von Restblut zu Dextranlösung von 1:4 keine auf die Dextranlösung selbst zu beziehende nachteiligen Einwirkungen auf den Säure-Basen-Haushalt zu befürchten sind.

Bei einem von LEPLEY u. Mitarb. durchgeführten Entblutungsversuch an Hunden zeigte sich, daß die Gruppe, die zum Ersatz wieder Eigenblut erhielt, von einem pH von 7,37 nach der Wiederauffüllung auf 7,20 absank, während bei denen, die Dextranlösung bekamen, der pH-Wert nur um 0,09 von 7,42 auf 7,33 und beim Rheomacrodex sogar nur um 0,05 von 7,37 auf 7,32 abfiel.

KOSLOWSKI führte gemeinsam mit ZIMMERMANN und KRÜMPPELMANN tierexperimentelle Untersuchungen an der Maus bei letalen Verbrennungen durch und studierten dabei die Wirkung von Rheomacrodex und Periston N auf den Säure- und Basenhaushalt und die Überlebenszeit der Tiere. Hierbei wurde zwar die Überlebenszeit durch Periston N verlängert, jedoch die Acidose ver-

stärkt, während beim Rheomacrodex die posttraumatische Acidose verringert wurde.

Auch im klinischen Bereich sprechen zahlreiche Arbeiten dafür, daß durch Verabfolgung von kolloidalen Volumenersatzmitteln Störungen des Säure-Basen-Haushaltes nicht hervorgerufen werden. So haben MARTINOVIE und MELROSE bei 50 Patienten während eines Eingriffes am offenen Herzen unter Herz-Lungen-bypass zum Teil Rheomacrodex (diese Gruppe umfaßte 36 Patienten) und einer Kontrollgruppe von 14 Patienten Blut infundiert. Das Ergebnis erbrachte keine nennenswerten Veränderungen im biochemischen Verhalten beider geprüften Gruppen. Säure-Basen-Gleichgewicht, Elektrolyte, Gesamtprotein waren vor und nach der Operation sowie 48 Stunden später im Bereich der Norm.

Ebenfalls Versuche im extrakorporalen Kreislauf bei 500 Herzpatienten führten SARIEL und ABLAZA durch, indem sie Rheomacrodex infundierten und die pH-Veränderungen neben den ASTRUP-Werten und Elektrolyten kontrollierten. Auch diese Verfasser kamen zu dem Schluß, daß eine metabolische Acidose, die sonst regelmäßig Operationsfolge ist,

1. nur selten auftritt und
2. wenn vorhanden, auf keinen Fall verstärkt wird.

Basierend auf den hier mitgeteilten Ergebnissen aus der Literatur soll im folgenden über eigene klinische Untersuchungen berichtet werden, die im Rahmen der Intensivtherapie nach Traumen und chirurgischen Erkrankungen, sowohl prae- als auch postoperativ durchgeführt wurden. Zur Normalisierung der gestörten Haemodynamik und des Stoffwechsels wurden bei insgesamt 24 Fällen bewußt für diese Therapie nur ein kolloidales Volumenersatzmittel und zwar das Macrodex 6% eingesetzt, da diese Lösung

- a) einen im sauren liegenden pH-Wert aufweist und
- b) nach den Untersuchungsergebnissen von AHNEFELD, HALMAGYI und ÜBERLA zum Ausgleich eines bestehenden Volumendefizits wegen der dem Blut identischen Volumenwirkung besonders geeignet ist.

Da für den Ablauf eines Schocks, wie eingangs dargestellt, haemodynamische und metabolische Veränderungen von Bedeutung sind, sollte mit Hilfe dieser klinischen Verlaufsbeobachtungen der Einfluß des Macrodex auf

- a) eine vorhandene Hypovolaemie und
- b) eine nachgewiesene Acidose geprüft werden.

Hiermit sollten die dargestellten in-vitro-Untersuchungen ergänzt werden, um ihre Bedeutung unter therapeutischen Bedingungen abgrenzen zu können. Aus den insgesamt 24 eigenen Verlaufsbeobachtungen werden im folgenden 3 Fälle dargestellt, bei denen haemodynamische, aber auch metabolische Veränderungen aus unterschiedlicher Ursache auftraten und behandelt wurden.

Fall 1

B. S., 43 J., ♂, Diagnose: Oberschenkelfraktur rechts, multiple Körperprellungen

Nach dem Trauma sofortiger Beginn mit Volumensubstitution (Macrodex 6‰), Fortsetzung bis zur Klinikaufnahme - 80 Min. nach dem Trauma. Insgesamt erhielt der Patient zum Ausgleich des eingetretenen Volumendefizits 1500 ml Macrodex 6‰.

Bei der Aufnahme:

RR 130/90 mm Hg, Puls 72/min., ausreichende periphere Durchblutung.

Volumenbestimmung: 30 Minuten nach der Aufnahme Istvolumen:

5280 ml, Sollvolumen: 5160 ml, Defizit 0

Blutgasanalyse: pH 7,43; pCO₂ 36 mm Hg, Standardbic. 24,8 mval/l Plasma, Basenüberschuß + 1 mval/l Blut.

Wegen der Schwere der Verletzung wurde mit der Zufuhr eines kolloidalen Volumenersatzmittels bereits am Unfallort begonnen. Hier und auf dem Transport erhielt der Patient insgesamt 1500 ml Macrodex. Bei der Aufnahme bestanden keine Schocksymptome, eine Blutvolumenbestimmung mit ¹³¹I-Albumin (Volemetron) ergab eine im Normbereich liegende Gesamtblutmenge. Störungen im Säure-Basen-Haushalt waren nicht feststellbar, obwohl fast 1/3 der Gesamtblutmenge durch Macrodex ersetzt wurde.

Fall 2

W. K., ♂, 38 J., Diagnose: Ileus

a) Ausgangswerte: RR 100/70 mm Hg, Puls 132/min.

Volumenbestimmung: Istwert: 3970 ml; Sollwert: 5430 ml; Defizit: 1460 ml

Blutgasanalyse: pH 7,295; pCO₂ 38,4 mm Hg; Standardbic. 18,8 mval/l Plasma; Basenüberschuß - 7 mval/l Blut

b) Therapie: Macrodex 1250 ml, Elektrolytlösung 500 ml

c) Kontrolluntersuchung: 30 Minuten nach Beendigung der Infusion: RR 130/90 mm Hg, Puls 92/min.

Volumenbestimmung: Istwert 5600 ml; Sollwert 5430 ml;
Defizit $\emptyset$

Blutgasanalyse: pH 7,42; pCO₂ 37,2 mm Hg; Standardbic.
23,0 mval/l Plasma; Basenüberschuß - 2 mval/l Blut

Dieser Patient wurde zunächst wegen unklarer abdomineller Beschwerden in einem auswärtigen Krankenhaus behandelt. Nachdem ein Dünndarmileus diagnostiziert war, erfolgte die Einweisung in die Chirurgische Klinik. Der Patient bot die Anzeichen eines Schocks mit reduzierter peripherer Durchblutung, die stündliche Urinausscheidung lag deutlich unterhalb der Norm. Neben einem Volumendefizit von 1460 ml ließ sich eine deutliche Stoffwechselstörung im Sinne einer Acidose nachweisen. Nach intravenöser Substitution von insgesamt 1250 ml Macrodex und 500 ml einer hypotonen Elektrolytlösung klangen die klinischen Anzeichen des Schocks ab. Eine Kontrollbestimmung, die 30 Minuten später erfolgte, zeigte einen Ausgleich des Defizits und eine Normalisierung im Säure-Basen-Haushalt, ohne daß eine zusätzliche alkalisierende Therapie angewandt werden mußte.

Fall 3

S.B., 36 J., ♂, Diagnose: Verbrennung 34% der Körperoberfläche - Aufnahme in klinische Behandlung 95 Minuten nach dem Trauma -

a) Ausgangswerte: RR 110/85 mm Hg, Puls 124/min.

Volumenbestimmung: Istwert 3090 ml; Sollwert 4220 ml;
Defizit 1130 ml = 26,7%

Blutgasanalyse: pH 7,28; pCO₂ 38 mm Hg; Standardbic.
18,4 mval/l Plasma; Basenüberschuß - 7,4 mval/l Blut

b) Therapie: innerhalb von 60 Minuten werden infundiert:

1500 ml Macrodex 6% und 500 ml Elektrolytlösung, keine zusätzliche alkalisierende Therapie

c) Kontrolluntersuchung: RR 125/80 mm Hg, Puls: 84/min.

Volumenbestimmung: 4380 ml Istwert; Sollwert 4220 ml;
Defizit: $\emptyset$

Blutgasanalyse: pH 7,41; pCO₂ 38 mm Hg; Standardbic.
24,6 mval/l Plasma; Basenüberschuß - 0,2 mval/l Blut

Der Patient erlitt schwere Verbrennung. Bis zur Klinikaufnahme erfolgte außer einer Schmerzbekämpfung keine Therapie, insbesondere keine Volumenzufuhr. Bei der Aufnahme fiel vor allem eine hohe Pulsfrequenz auf. Die Blutmengenbestimmung zeigte ein Defizit von 1130 ml = 26,7%. Infolge der

kapillaren Mangel durchblutung war es außerdem zur Ausbildung einer metabolischen Acidose gekommen. Innerhalb von 60 Minuten wurden 1500 ml Macrodex und 500 ml einer hypotonen Elektrolytlösung infundiert, um dadurch das bei der Aufnahme vorhandene und während der Infusionszeit zusätzlich eintretende Volumendefizit auszugleichen. Die Kontrolluntersuchung ergab

- a) eine dem Sollwert entsprechende Gesamtblutmenge und
- b) eine vollständige Normalisierung des Stoffwechselgeschehens.

Die drei hier ausführlich berichteten Fälle stimmen im Verlauf mit den übrigen 21 klinischen Beobachtungen überein. In keinem Fall ließ sich der Nachweis erbringen, daß durch die Zufuhr auch großer Mengen von ~~flüssigem~~ Dextran eine bereits vorhandene acidotische Stoffwechsellage verstärkt worden wäre. Im Gegenteil ging ausnahmslos die durch Macrodex erreichte Normalisierung der Haemodynamik, zumindest mit einer deutlichen Verringerung der metabolischen Störung einher.

D. DISKUSSION

Die Forschungsergebnisse über die Pathophysiologie des durch Blut- oder Flüssigkeitsverluste hervorgerufenen Schocks stimmen darin überein, daß als Folge einer Hypovolaemie zahlreiche, sich gegenseitig beeinflussende Dysregulationen entstehen, die den weiteren Ablauf des Krankheitsbildes bestimmen. Hieraus leitet sich die Forderung ab, durch adäquate Volumensubstitution die Entstehung eines intravasalen Defizits zu verhindern oder ein bereits eingetretenes so bald als möglich auszugleichen. Für die Erstversorgung am Unfallort und in der Klinik werden heute kolloidale Volumenersatzmittel bevorzugt angewandt, da sie im Gegensatz zu Blut und Blutbestandteilen in genügender Menge an jedem Ort vorrätig gehalten werden können. Bis vor einigen Jahren standen die nach Flüssigkeitsverlusten eingetretenen haemodynamischen Veränderungen im Mittelpunkt der Betrachtungen. Bei der Beurteilung der Wirksamkeit eines Ersatzmittels waren daher die Volumenwirkung und Verweildauer die entscheidenden Kriterien. Die neueren Forschungsergebnisse lassen jedoch erkennen, daß neben dem immer noch vorrangig erscheinenden intravasalen Volumenersatz, in gleicher Weise die Veränderungen in den übrigen Flüssigkeitsräumen, vor allem die als Folge der haemodynamischen Dysregulationen hervorgerufenen metabolischen Störungen bei der Therapie des Schocks zu beachten sind. Allen im Handel befindlichen kolloidalen Volumenersatzmitteln fehlen die biologischen Funktionen des Blutes; sie können bestenfalls eine Teilfunktion

und zwar die der Albumine übernehmen und mit Hilfe körperfremder Kolloide den für alle Austauschvorgänge zwischen der Blutbahn und den Geweben erforderlichen onkotischen Druck vorübergehend aufrecht erhalten. Diese Wirkung wird nach Ansicht einiger Autoren der im Schock vorhandenen komplexen Regulationsstörung nicht gerecht. Besondere Kritik wird daran geübt, daß alle kolloidalen Volumenersatzlösungen, mit Ausnahme des Haemaccel, einen im sauren Bereich liegenden pH-Wert aufweisen. Hierdurch könnte, so wird weiter argumentiert, die bei einem Schock sehr frühzeitig zu beobachtende metabolische Veränderung im Sinne einer Acidose verstärkt werden, die dann ihrerseits die Kreislaufdysregulation in ungünstigem Sinne beeinflussen würde. Ausreichende Untersuchungsergebnisse, die eine klare Stellungnahme zu den geäußerten Vermutungen ermöglichen, liegen bisher nicht vor. Bei der heute im Rahmen der Schocktherapie verbreiteten Anwendung der Ersatzmittel erscheint eine Klärung unbedingt notwendig. Da neben den kolloidalen Lösungen in der prae- und postoperativen Behandlungsphase zum Ausgleich der Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes sowie bei der Durchführung einer parenteralen Ernährung zahlreiche kristalloide Lösungen verschiedener Zusammensetzung zur Anwendung kommen, erscheint es von gleichem Interesse, festzustellen, ob und in welchem Umfange auch diese Mittel den Säure-Basen-Haushalt beeinflussen.

Die hier dargestellten Probleme sollten in der vorliegenden Arbeit mit Hilfe experimenteller und klinischer Untersuchungen geklärt werden, wobei die Frage im Vordergrund stand, welche Rückschlüsse aus dem pH-Wert einer Lösung auf die Pufferkapazität zu ziehen sind und welche Konsequenzen sich für die Indikation, insbesondere der kolloidalen Volumenersatzmittel, daneben aber auch für die der kristalloiden Lösungen ergeben.

Drei methodisch unterschiedliche Versuchsanordnungen kamen bei den in-vitro-Versuchen zur Anwendung. Während im Vorversuch lediglich zur Orientierung die Titrationsacidität einiger Lösungen bestimmt wurde, erfolgte im Hauptversuch die kontinuierliche pH-Messung einer vorgelegten Blutmenge unter fraktionierter Zugabe der zu testenden Lösung bis zu einem Mischungsverhältnis von 1 : 25. Eine statistische Auswertung aller in diesem Versuch ermittelten Ergebnisse erhöhte die Aussagekraft. Insbesondere die aus den einzelnen Untersuchungsreihen mit kolloidalen und kristalloiden Infusionslösungen gewonnenen pH-Mittelwerte lassen in der graphischen Darstellung deutliche Unterschiede erkennen. Obwohl in diesen Untersuchungen nur die Ausgangs-pH-Werte der Lösungen, des vorgelegten Blutes und kontinuierlich die pH-Veränderung des Blutes und fraktionierter Zugabe der Infusionsmittel bestimmt wurden, sind bei

der verwandten Methodik sicher Rückschlüsse auf die Pufferkapazität erlaubt. Es kam hier zur Beantwortung der klinischen Fragestellung nicht darauf an, die Absolutwerte für die Pufferkapazität zu ermitteln, sondern die wesentliche Aufgabe bestand darin, festzustellen, ob und in welchem Mischungsverhältnis die Pufferkapazität des Vollblutes ausreicht, den pH-Wert in physiologischen Bereich zu halten.

In einem Ergänzungsversuch wurde schließlich festgestellt, welche Blutmenge in vitro erforderlich ist, um den pH-Wert einer vorgelegten Infusionslösung in den physiologischen Blut-pH-Bereich zu bringen. Grundsätzlich ist festzustellen, daß die Ergebnisse der drei experimentellen Versuchsreihen in der Aussage übereinstimmen. Aus der Vielzahl der Einzelergebnisse sind in der folgenden Tabelle die Mittelwerte der im Hauptversuch gemessenen Blut-pH-Veränderungen bei 25facher Verdünnung angegeben. Die Reihenfolge ergibt sich aus der Pufferkapazität der getesteten Lösungen, in Klammern stehen die Ausgangs-pH-Werte der Infusionsmittel.

Tabelle 35

Mittelwert der pH-Veränderungen des Blutes nach 25facher Verdünnung

Macrodex 6%	pH 7,37	(5,17)
Haemaccel	pH 7,36	(7,12)
Rheomacrodex	pH 7,34	(5,20)
Periston	pH 7,03	(6,53)
Elektrolytlösung Nr. 1	pH 6,83	(4,78)
Onkovertin	pH 6,71	(4,13)
Elektrolytlösung Nr. 2	pH 6,56	(4,38)
KH-Lösung Nr. 1	pH 6,49	(3,91)
Macrodex E	pH 6,43	(5,33)
KH-Lösung Nr. 2	pH 6,22	(4,00)
Elektrolytlösung Nr. 4	pH 6,22	(5,79)
Elektrolytlösung Nr. 3	pH 6,12	(5,84)
Neosubsidal	pH 6,05	(5,66)
Longasteril	pH 5,95	(5,57)
Aminosäurelösung	pH 5,81	(5,54)

Diese Gegenüberstellung läßt erkennen, daß für die Beeinflussung des Säure-Basen-Haushaltes nicht der pH-Wert, sondern die Pufferkapazität der verwandten Infusionslösung von Bedeutung ist. Im Gegensatz zu der Annahme einiger

Autoren läßt sich mit Sicherheit kein Rückschluß vom pH-Wert des Infusionsmittels auf die Inanspruchnahme der Pufferkapazität des Blutes ziehen. Angaben über den pH-Wert einer Lösung sind für die Infusionstherapie ohne Bedeutung. Zu beachten ist jedoch die Pufferkapazität der infundierten Flüssigkeit, ganz besonders, wenn bereits Störungen im Sinne einer Acidose vorliegen und damit die Pufferkapazität des Blutes eingeschränkt ist. Besonders aus den Ergebnissen der Ergänzungsversuche läßt sich ableiten, daß die Inanspruchnahme der Pufferkapazität des Blutes bei Infusion kolloidaler Volumenersatzmittel nur gering ist und daß wiederum dem pH-Wert der Lösung keine Bedeutung zukommt. 5 ml Macrodex 6% lassen sich mit 0,4 ml, 5 ml Haemaccel mit 0,5 ml Frischblut in den physiologischen Blut-pH-Bereich überführen. Dieses Ergebnis bedeutet, daß umgerechnet 80 bzw. 100 ml Blut, eine normale Pufferkapazität vorausgesetzt, ausreichen, um 1000 ml der Infusionslösung dem normalen Blut-pH anzugleichen. Da es sich um in-vitro-Versuche handelt, bleiben die dem Organismus zusätzlich zur Konstanterhaltung des Säure-Basen-Haushaltes verfügbaren Regelmechanismen, wie z. B. die Niere und die Lunge, unbeachtet. In vitro verhalten sich, das ist aus allen Ergebnissen der pH-Messungen zu folgern, Macrodex 6%, Rheomacrodex 10% und Haemaccel in Bezug auf ihre Pufferkapazität gleich. Trotzdem ergibt sich die Frage, ob diese Ergebnisse auf einen Patienten im Schock übertragbar sind, da hier zumindest haemodynamische Veränderungen (Zentralisation), häufig jedoch auch zusätzlich bereits metabolische Störungen (Acidose) bestehen. Allein durch die Zentralisation des Kreislaufes und die dadurch bedingte teilweise oder vollständige Unterbrechung der Zirkulation zahlreicher Gefäßgebiete kann die Gesamtpufferkapazität des Organismus bis auf 1/6 reduziert werden. Daraus ist zu folgern, daß der Wert eines kolloidalen Volumenersatzmittels nicht nur nach der Pufferkapazität, sondern vor allem nach der Volumenwirkung beurteilt werden muß. Je größer der Auffülleffekt ist, um so größer wird die wieder erschlossene Pufferkapazität des Blutes. Eigene klinische Beobachtungen nach Traumen und bei schweren Erkrankungen bestätigen einmal die in den in-vitro-Versuchen ermittelten Ergebnisse und beweisen zum anderen, daß durch die Normalisierung der kapillären Durchblutung eine bereits ausgebildete metabolische Acidose zu beseitigen ist. Bei bestehender Hypovolaemie, einer dadurch bedingten Kreislaufzentralisation und dekompensierten metabolischen Acidose läßt sich durch den Ausgleich des Volumendefizits mit einer dem Einzelfall angepaßten Zufuhr von 1000 bis 1500 ml 6%igem Macrodex sowohl die haemodynamische als auch metabolische Störung ohne jede zusätzliche alkalisierende Therapie ausgleichen. Daraus ist zu folgern, daß

- a) die vorhandene Pufferkapazität der hier besprochenen kolloidalen Ersatzmittel die körpereigenen Regulationen nicht stört und
- b) die Pufferkapazität außerdem in Relation zur Volumenwirkung gesehen werden muß.

Unter diesen Gesichtspunkten ist das Macrodex dem Haemaccel vorzuziehen, da der Auffülleffekt bei dem Dextranpräparat deutlich über dem der Gelatine-zubereitung liegt.

Aus der oben angeführten tabellarischen Zusammenstellung ist ersichtlich, daß die getesteten kristalloiden Infusionslösungen über eine stärkere Pufferkapazität verfügen und dementsprechend den pH-Wert des Blutes erniedrigen. Die größere Pufferkapazität ist bedingt einmal durch den Dissoziationsgrad der Elektrolyte, zum anderen durch die weiteren Zusätze wie Glukose, Laevulose, Vitamin C, Aminosäuren etc. So entstehen beispielsweise durch Hitzesterilisation von Kohlenhydraten organische Säuren, die die Gesamttitrationsacidität entscheidend beeinflussen. Kolloidale Volumenersatzmittel wie das Macrodex E, das Longasteril, das Neosubsidal und das Onkovertin enthalten als wirksames Kolloid ebenfalls Dextran. Die Basislösung weist jedoch Elektrolyt- und Kohlenhydratzusätze auf, die, wie die Untersuchungen ergeben, eine wesentlich stärkere Pufferkapazität besitzen. Im Vergleich zum Macrodex 6% und Haemaccel reicht bei den zuletzt angeführten kolloidalen Mitteln im Titrationsversuch die doppelte Blutmenge nicht aus, um bei der vorgegebenen Lösung den physiologischen Blut-pH-Bereich herzustellen.

Für diese zweite Gruppe der kolloidalen Ersatzmittel und in gleicher Weise auch für die kristalloiden Lösungen liegen nur in-vitro-Ergebnisse vor. Es läßt sich daher nicht mit Sicherheit folgern, inwieweit diese Ergebnisse auf die therapeutische Anwendung beim Patienten übertragbar sind. Falls die normale Pufferkapazität des Organismus zur Verfügung steht, werden wahrscheinlich auch diese Lösungen keine Störung im Säure-Basen-Haushalt hervorrufen, da das Verhältnis von Blut : Infusionslösung günstiger ist, als in den in-vitro-Versuchen und außerdem zusätzliche körpereigene Regelmechanismen über die Lunge und Niere wirksam sind. In der Therapie eines ausgeprägten Schocks bei gleichzeitig vorhandener dekompenzierter metabolischer Acidose oder auch im Rahmen der vollständigen parenteralen Ernährung, wo die Traumafolgen oder die Erkrankung ebenfalls Veränderungen im Sinne einer Acidose bedingen, könnten bei Verabreichung größerer Infusionsmengen eine bereits vorhandene Störung weiter verstärkt und die körpereigenen Regulationsversuche gestört werden. Zur Klärung dieser Frage sind weitere Untersuchungen erforderlich.

Für die klinische Anwendung ist insgesamt aus den durchgeführten Untersuchungen zu folgern, daß nicht der pH-Wert einer Lösung, sondern die Pufferkapazität von entscheidender Bedeutung ist und die während einer Infusionstherapie eingesetzten Lösungen erhebliche Unterschiede in ihrer Pufferkapazität aufweisen. Während kolloidale Volumenersatzmittel mit geringer Pufferkapazität und guter Volumenwirkung die körpereigenen Regulationsmöglichkeiten verbessern, muß bei Lösungen mit starker Pufferkapazität und geringer Volumenwirkung mit einer Verschlechterung der Stoffwechselsituation gerechnet werden. Bei ihrer Anwendung ist daher eine Kontrolle des Säure-Basen-Haushaltes unbedingt erforderlich. In vielen Fällen wird sogar eine zusätzliche alkalisierende Therapie notwendig werden.

E. ZUSAMMENFASSUNG

In der Therapie eines durch Blutverluste hervorgerufenen Schocks werden heute in der ersten Phase bevorzugt kolloidale Volumenersatzmittel verabreicht. Auch auf Grund der neueren Forschungsergebnisse über die Pathophysiologie des Schocks bleibt der adäquate Volumenersatz vorrangig. Dennoch ist zu beachten, daß ausgelöst durch die haemodynamischen Veränderungen sehr frühzeitig metabolische Störungen, bedingt durch den Sauerstoffmangel, auftreten und den weiteren Verlauf des Schocks maßgeblich beeinflussen. Da die meisten kolloidalen Ersatzlösungen einen im sauren Bereich liegenden pH-Wert aufweisen, wird in zunehmendem Maße von einer Anwendung dieser Mittel mit der Begründung gewarnt, daß sie eine bereits vorhandene Acidose verstärken und damit die körpereigenen Kompensationsversuche stören könnten. Es wurde in der vorliegenden Arbeit die Aufgabe gestellt, anhand von experimentellen und klinischen Untersuchungen zu ermitteln, welche Bedeutung der pH-Wert einer Infusionslösung hat und inwieweit insbesondere kolloidale Volumenersatzmittel, daneben aber auch andere im Rahmen der Infusionstherapie angewandte kristalloide Lösungen imstande sind, Störungen im Säure-Basen-Haushalt zu bewirken oder zu verstärken. Am methodisch verschieden aufgebauten in-vitro-Versuchen wurde zunächst die Pufferkapazität der getesteten Infusionslösungen ermittelt und in Beziehung zum Ausgangs-pH-Wert gesetzt. Schließlich erfolgte die Überprüfung der kolloidalen Volumenersatzmittel bei Schwerverletzten und Schwerkranken, bei denen ausgelöst durch einen Volumenmangel bereits deutliche metabolische Veränderungen im Sinne einer Acidose vorhanden waren. Die vorliegenden experimentellen und klinischen Ergebnisse lassen zusammengefaßt folgende Schlußfolgerungen zu:

1. Der Ausgangs-pH-Wert einer Lösung steht in keiner Beziehung zur nachgewiesenen Pufferkapazität. Nicht der pH-Wert, sondern die Pufferkapazität ist bei der Durchführung einer Infusionstherapie von Bedeutung.
2. Die Pufferkapazität von Macrodex 6%, Rheomacrodex und Haemacel ist nur gering. Bei den in-vitro-Versuchen genügten 60 bis 100 ml Frischblut, um bei 1000 ml der genannten Lösungen, die teilweise einen deutlich im Sauren liegenden Ausgangs-pH-Wert aufwiesen, einen physiologischen Blut-pH-Bereich zu erreichen. Haemacel mit einem mittleren Ausgangs-pH von 7,12 besitzt jedoch eine in allen Versuchen nachweisbare höhere Pufferkapazität als Macrodex 6% mit einem mittleren Lösungs-pH von 5,17.
3. Eine zweite Gruppe von kolloidalen Ersatzmitteln: das Neosubsidal, das Longasteril und das Onkovertin wiesen, obwohl ebenfalls auf Dextranbasis hergestellt, eine wesentlich stärkere Pufferkapazität auf. Dieser Unterschied erklärt sich aus der verschiedenen Zusammensetzung der Basislösung.
4. Die Pufferkapazität der kristalloiden Infusionslösungen ist abhängig vom Dissoziationsgrad der Elektrolyte und nimmt mit dem Anteil an Laevulose und Glukose zu. Die stärkste Pufferkapazität besitzen die Aminosäurelösungen.
5. Die Infusion von 1000 bis 1500 ml Macrodex 6% führte bei den beobachteten Patienten im Schock mit dekompensierter metabolischer Acidose zur Normalisierung sowohl der haemodynamischen als auch der metabolischen Störungen. Für die Beurteilung des Wertes einer kolloidalen Ersatzlösung muß neben der Pufferkapazität die Volumengewirkung beachtet werden. Unter Verwendung dieser beiden Kriterien ist das Macrodex 6% dem Haemacel vorzuziehen.
6. Auf Grund der experimentellen und klinischen Ergebnisse ist anzunehmen, daß Macrodex, Rheomacrodex und Haemacel in therapeutischen Dosen den Säure-Basen-Haushalt auch während eines Schocks nicht ungünstig beeinflussen, sondern im Gegenteil die körpereigenen Kompensationsmechanismen unterstützen.
7. Die Anwendung kolloidaler Lösungen mit großer Pufferkapazität (Neosubsidal, Longasteril und Onkovertin) ist auf Grund der Ergebnisse der in-vitro-Untersuchungen bei bereits bestehender Acidose

nicht unbedenklich, eine zusätzliche, alkalisierende Therapie erscheint hierbei notwendig.

8. Bei der Durchführung einer parenteralen Ernährung mit den getesteten kristalloiden Lösungen ist die Pufferkapazität der Infusionsmittel zu beachten und der Säure-Basen-Haushalt fortlaufend zu kontrollieren. Es wird von der verabreichten Gesamtmenge und der Stoffwechselsituation des Patienten abhängen, inwieweit eine zusätzliche alkalisierende Therapie erforderlich ist.

LITERATURVERZEICHNIS

- Ahnefeld, F. W.: Die initiale Phase der Verbrennungskrankheit - Entstehung, Diagnostik und Therapie -
Darmstadt, Verlag Wehr und Wissen 1966 (Schriftenreihe Wehrdienst und Gesundheit, Bd. 8)
- Ahnefeld, F. W.; M. Allgöwer: Der Schock: Entstehung, Verlauf und Therapie. Dtsch. Med. Wschr. 87, 425 (1962)
- Ahnefeld, F. W.; R. Frey; M. Halmägyi: Die Blutvolumenbestimmung mit radioaktiven Isotopen zur Verhütung von Irrtümern in der Anzeigestellung zur Bluttransfusion von Blutersatzmitteln
Bibl. Haemat. 16, 223 (1963)
- Ahnefeld, F. W.; M. Halmägyi; K. Überla: Untersuchungen über die Volumenwirkung von Blut, Plasma und kolloidalen Volumenersatzmitteln
Sonderdruck aus Langenbecks Arch. Klin. Chir. 313, (1965)
- Ahnefeld, F. W.; M. Halmägyi; K. Überla: Untersuchungen zur Bewertung kolloidaler Volumenersatzmittel
Anaesthesist 14, 137 (1965)
- Allgöwer, M.: Toxische Faktoren beim Schock
In: Schock - Pathogenese und Therapie - Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957
- Allgöwer, M. and U. F. Gruber: Current Status of Plasma Expanders
Rev. Int. Serv. Santé Armées 37, 751 (1964)
- Allgöwer, M.; J. Siegrist: Verbrennungen
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957
- Ammon, R.: Das Vorkommen von Dextranase im menschlichen Organismus
Enzymologia 259, 245 (1963)
- Ammon, R.; K. Depner: Ausscheidung und Verhalten verschiedener PVP-Typen im Organismus
Zbl. ges. exper. Med. 128, 607 (1957)
- Antila, L. E.; O. Klossner: Influence of some infusion fluids on the Blood pH
Ann. med. exper. biol. Fenniae 40, 294 (1962)
- Astrup, P.: Erkennung der Störungen des Säure-Basenstoffwechsels und ihre klinische Bedeutung
Klin. Wschr. 35, 749 (1957)
- Astrup, P.: Der Säure-Basenstoffwechsel - eine neue Darstellung
Lancet 1, 4 (1962)
- Bagdassarow, A. A.; A. W. Guljajew: Bluttransfusion
Berlin: VEB Verlag Volk und Gesundheit 1958

- Bayliss, W. M.: Methods of raising a low arterial pressure
Proc. Roy. Soc., London, Biol. Sc. 89, 380 (1917)
- Bland, J. H.: Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes
Stuttgart: Georg-Thieme-Verlag 1959
- Carstensen, E.: Praktische Handhabung der Überwachung des postoperativen
Wasser- und Elektrolytstoffwechsels
Chirurg 31, 7 (1960)
- Carstensen, E.: Infusionstherapie und parenterale Ernährung in der Chirurgie
Stuttgart: F. K. Schattauer-Verlag 1964
- Duesberg, E.: Die Blutübertragung als parenterale Eiweißsubstitution bei
Eiweißverlust infolge Eiterung oder Blutung
Klin. Wschr. 22, 633 (1943)
- Duesberg, R.: Die Verbrennungskrankheit
H. Unfallhkd. 47, 27 (1954)
- Duesberg, R.; E. F. Gersmeyer: Fortschritte in der Erkennung und Therapie
des Kreislaufkollaps
Langenbecks Arch. klin. Chir. 293, 373 (1960)
- Duesberg, R.; W. Schroeder: Zur Pathophysiologie und Therapie des Ent-
blutungszustandes
Klin. Wschr. 21, 981 (1942)
- Duesberg, R.; W. Schroeder: Pathophysiologie und Klinik der Kollapszustände
Leipzig, Hirzel 1944
- Fleischer, W.; E. Fröhlich: Elektrolyt-Kompendium
Basel-Stuttgart: Verlag Benno Schwabe & Co., 1960
- Gelin, L. E.: Macrodex and oxygen in the treatment of extensive burns
Acta Chir. Scand. 103, 351 (1952)
- Gelin, L. E.: Flüssigkeitsersatz im Schock
In: Schock - Pathogenese und Therapie - ein internationales
Symposion. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961
- Gelin, L. E.: Effect of low viscous dextran in the early postoperative period
Acta Chir. Scand. 122, 333 (1961)
- Gelin, L. E.; B. Ingelmann: Rheomacrodex - a new Dextran solution for
impaired capillary flow
Acta Chir. Scand. 122, 294 (1961)
- Halmágyi, M.; K. Überla: Experimentelle Untersuchungen mit kolloidalen
Volumenersatzmitteln
Anaesthesist 13, 232 (1966)
- Hänze, S.: Elektrolyte und Gefäßfunktion, Klinik und Therapie der Kollaps-
zustände. Stuttgart: Schattauer 1962

- Hecht, G.; H. Weese: Periston, ein neuer Flüssigkeitsersatz
Münch. Med. Wschr. 90, 11 (1948)
- Koslowski, L.: Die Therapie der Verbrennung
Ärztl. Praxis 4, 12 (1952)
- Koslowski, L.: Fermentinhibitoren bei der Behandlung von Verbrennungen
Beitr. z. Ersten Hilfe und Behandlung von Unfällen durch elektrischen
Strom 3, 151 (1963)
- Lampert, H.: Die Verhütung des Kreislaufkollaps durch Blutersatzflüssig-
keiten
Hippokrates 10, 264 (1951)
- Landerer, D.: Über Transfusion und Infusion
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 34, 807 (1887)
- Lepley, jr. D.; M. Weisfeldt; St. Close; R. Schmidt; J. Bowler; R. C. Kory;
E. H. Ellison: Effect of low molecular weight dextran on hemorrhagic
shock
Surgery 54, 93 (1963)
- Lutz, B. R.: Intravascular agglutination of the formed elements of blood
Physiol. Rev. 31, 107 (1951)
- Lutz, H.: Tierexperimentelle Untersuchungen mit Plasmaexpandern
Anaesthesist 13, 226 (1966)
- Martinovie, N.; D. Melrose: The use of low molecular weight dextran in
extracorporeal circulation
J. Cardio. Surg. 4, 610 (1963)
- Moore, F. D.: The consequence of space by the red blood cell
Ann. Surg. 135, 143 (1952)
- Moore, F. D.: Metabolic care of the surgical patient
Philadelphia-London: Saunders 1959
- Müller, K. H.: Zur Frage der Änderung des Säure-Basen-Gleichgewichts
durch Infusionslösungen
Arzneimittelforschung 13, 607 (1963)
- Muschaweck, R.; W. Benoit: Zur Pharmakologie von Haemacel, einem
neuen kolloidalen Volumenersatzmittel
Arzneimittelforschung (Drug. Res.) 12, 380 (1962)
- Ott, v. D.: Über den Einfluß der NaCl-Infusion auf den verblutenden Orga-
nismus im Vergleich mit anderen zur Transfusion verwendeten Flüssig-
keiten
Virchows Arch. path. Anat. 93, 114 (1883)
- Pfeifer, G.: Blutersatz durch Plasmaexpander, die Reaktion im Gerinnungs-
system. Geburtsh. u. Frauenhkd. 26, 720 (1966)

- Reissigl, H.: Elektrolyttherapie in der klinischen Praxis
Med. Klinik 37, 1553 (1957)
- Reissigl, H.: Flüssigkeitstherapie in der operativen Medizin
Med. Klin. 10, 365 (1960) Med. Klin. 11, 435 (1960)
- Reissigl, H.: Praxis der Flüssigkeitstherapie
München-Berlin: Urban-Schwarzenberg 1965
- Riecker, G.: Über den intrazellulären Wasser- und Elektrolytstoffwechsel
Klin. Wschr. 1158 (1957)
- Riecker, G.: Akutes Herzversagen und kardiogener Schock
Internist 3, 505 (1962)
- Sariel, G.; K. Ablaza: Intentional Hemodilution
Arch. Surg. Vol. 91, 893 (1965)
- Schneider, K. W.: Gefahren der Bluttransfusion in der Inneren Medizin
Med. Welt 37, 1899 (1960)
- Schneider, M.: Zur Pathophysiologie des Schocks
In: Schock und Plasmaexpander
Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer 1963
- Schwab, M.: Zur Diagnose und Behandlung der Störungen des Wasser- und Elektrolytstoffwechsels
Mels. Med. Pharm. Mitt. 92, 1822 (1959)
- Schwab, M.; K. Kühns: Die Störungen des Wasser- und Elektrolytstoffwechsels. Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer 1959
- Schwick, G.; U. Freund: Immunologische Untersuchungen mit Haemacel
Dtsch. Med. Wschr. 87, 737 (1962)
- Siggard-Andersen, O.; K. Engel: A new acid-base Nomogramm
Scand. J. Clin. Invest. 12, 177 (1960)
- Starling, E.: On the absorption of fluids from the connective tissue spaces
J. Physiol. 19, 312 (1895)
- Starling, E.: Fluid of the body
Chicago: W. T. Kramer & Comp., 1909
- Steinbrunn, W.: Wirkung verschiedener Plasmaersatzstoffe auf den Säure-Basen- und Elektrolythaushalt bei normovolaemischen Kaninchen
Z. Ges. Exp. Med. 140, 1 (1966)
- Swank, R. L.: Alteration of blood on storage: Measurement of adhesiveness of "aging" platelets and leucocytes and their removal by filtration
New. Engl. J. Med. 265, 728 (1961)
- Swank, R. L.; C. F. Cullen: Circulatory changes in the hamsters cheek pouch associated with alimentary lipaemia
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 82, 381 (1953)

- Swank, R. L. ; H. Nakumura: Oxygen availability in brain tissues after lipid meals. Amer. J. Physiol. 198, 217 (1960)
- Tahaori, M. ; C. H. Leroy jr. ; R. Loehning; P. Safar: Akute Blutverdünnung mit Plasmaexpandern
Anaesthesiology 26, 261 (1965)
- Vogt, H. ; G. Gleiche: pH-Studien an den gebräuchlichen Infusionslösungen, insbesondere die Ermittlung ihrer Pufferkapazität im Vergleich mit der des Blutes
Arch. Pharm. Weinheim, 6, 294 (1961)
- Weese, H.: Indifferente Kolloide in Chirurgie und Innerer Medizin
Dtsch. Med. Wschr. 76, 757 (1951)
- Weese, H.: Kreislaufregulation im Kollaps durch Blutflüssigkeitspräparate
Wien. Med. Wschr. 101, 263 (1951)
- Weese, H.: Therapeutische Möglichkeiten mit Blutersatzstoffen
Münch. Med. Wschr. 95, 456 (1953)
- Wollmann, H.: Infusionslösungen mit Glukose und Natriumhydrogencarbonat
Kkhs. Apotheke 18, 483 (1953)
- Zimmermann, W. E.: Tierexperimentelle und klinische Untersuchungsergebnisse bei Starkstromverletzungen und Verbrennungen; Sonderdruck aus: Beiträge zur Ersten Hilfe und Behandlung von Unfällen durch elektrischen Strom: 3, (1963)
- Zimmermann, W. E.: Neue Erkenntnisse in der Behandlung von Schock und Verbrennung
Berlin: Verlag Dr. Lüttke 1963 (Schriftenreihe Wissen und Praxis Heft 32)
- Zimmermann, W. E.: Der Trispuffer in der klinischen Anwendung
Dtsch. Med. Wschr. 88, 1305 (1963)
- Zimmermann, W. E.: Veränderung des Säure-Basen-Haushaltes beim traumatischen Schock
Anaesthesist 13, 39 (1966)

Herrn Prof. Dr. R. Frey möchte ich für die Überlassung des Themas,
Herrn Priv.-Doz. Dr. F. W. Ahnefeld für seine Ratschläge bei der
Durchführung der experimentellen und klinischen Arbeiten danken.



LEBENS LAUF

Ich, Ingrid, Anna, Charlotte Alberts wurde am 31.8.1935 in Berlin-Charlottenburg als Tochter des Amtsgerichtsrates Hans-Joachim Alberts und dessen Ehefrau Gertrud, geb. Brennecke, geboren. Die ersten Jahre meiner Kindheit verlebte ich am Stadtrand von Berlin in Altlandsberg, wo ich 1942 eingeschult wurde. 1943 zogen wir nach Meseritz/Grenzmark, von wo wir dann 1945 fliehen mußten. Mein Vater ist im Krieg vermißt. Nach der Flucht lebte ich mit meiner Mutter und meinem 4 Jahre älteren Bruder in Arendsee/Altmark. 1950 gingen wir dann nach West-Berlin, wo ich an der Friedrich-Ebert-Schule das Abitur ablegte und mich dann an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität immatrikulieren ließ. Das Physikum 1957 und das Staatsexamen 1961 bestand ich an dieser Universität. Nach der Medizinalassistentenzeit stehe ich jetzt als Stationsärztin in interner Facharztausbildung an der I. Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Spandau. Diese Ausbildung wurde unterbrochen, um am Institut für Anaesthesiologie der Universität Mainz die Promotion durchzuführen.



